

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2739725号

(45) 発行日 平成10年(1998) 4月15日

(24) 登録日 平成10年(1998) 1月23日

(51) Int.Cl.⁸

識別記号

F I

A 6 1 M 21/02

A 6 1 M 21/00

3 0 0 A

A 6 1 B 10/00

A 6 1 B 10/00

Z

請求項の数17(全 49 頁)

(21) 出願番号 特願昭63-507090

(86) (22) 出願日 昭和63年(1988) 6月27日

(85) 公表番号 特表平2-503875

(43) 公表日 平成2年(1990) 11月15日

(86) 国際出願番号 P C T / U S 8 8 / 0 2 1 7 7

(87) 国際公開番号 W O 8 8 / 1 0 0 9 1

(87) 国際公開日 昭和63年(1988) 12月29日

審査請求日 平成7年(1995) 6月27日

(31) 優先権主張番号 0 6 6 , 6 7 7

(32) 優先日 1987年 6月28日

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(73) 特許権者 999999999

ブリガム・アンド・ウイメンズ・ホスピタル

アメリカ合衆国マサチューセッツ02115、ボストン、フランシス・ストリート75番

(72) 発明者 クゼイスラー、チャールズ・エイ

アメリカ合衆国マサチューセッツ02138、ケンブリッジ、ハーバード・ストリート380番

(72) 発明者 ロノアー、リチャード・イー

アメリカ合衆国マサチューセッツ02138、ケンブリッジ、チョーンシー・ストリート14番

(74) 代理人 弁理士 稲葉 良幸 (外2名)

審査官 稲積 義登

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 日周期位相と振幅を算定し変化させるための方法

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】被験者の現在の内因性日周期を所望の状態に変更することにより、被験者が、従来の睡眠時間の少なくともその一部において活動することを要する活動／休息スケジュールに対して、該被験者の生理学的な適応を促進させる方法であり、

該被験者の現在の内因性日周期の生理学的マーカーを決定するステップと、

該被験者の所望の内因性日周期の特性を決定するステップと、

数学的方法または経験的方法のいずれかに基づき、該被験者の現在の日周期の生理学的マーカーに関して、該被験者の現在の内因性日周期の所望の修正を行なうために、1回以上の明るい光のパルス及び所望により暗闇パルスを備える光刺激を与える少なくとも1回の適切な時

2

間エピソードを選択するステップと、

該被験者の所望の内因性日周期を達成するために、該選択された時間エピソードまたは複数のエピソード中に、明るい光の光刺激及び所望により暗闇パルスを与えるステップと

を備える方法。

【請求項2】前記光刺激が、通常の室内光の周期をさらに備える、請求項1に記載の方法。

【請求項3】前記適切な時間エピソードまたは複数のエピソードが、前記被験者の活動／休息スケジュールの活動部分中に発生する、請求項1に記載の方法。

【請求項4】前記被験者の現在の内因性日周期を遅延させるために、該被験者の所望の就寝時間の直前に、該被験者が前記刺激に晒される、請求項3に記載の方法。

【請求項5】前記被験者の現在の内因性日周期を早める

10

ために、該被験者の所望の起床時間の直後に、該被験者が前記刺激に晒される、請求項3に記載の方法。

【請求項6】前記明るい光刺激が、2,500ルクスを超える強度の光を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項7】前記明るい光刺激が、100,000ルクス以下の強度の光を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項8】前記光強度が、前記被験者の網膜付近の位置の値である、請求項6に記載の方法。

【請求項9】前記被験者の現在の内因性日周期の生理学的マーカーを決定する前記ステップが、基準データを使用することを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項10】被験者の日周期を所望の状態に修正するために、明るい光のパルス及び所望により暗闇パルスの、実質的に最適な刺激療法を規定するための装置であって、

ユーザーが刺激前のタイミング・データをインプットすることができるようになされているインプット手段と、基準位相データを用いて、該刺激前のタイミング・データから、該被験者の内因性日周期の特性を決定するようになされている算定手段と、

ファン・デア・ポール微分方程式の解として、該被験者の現在の日周期をモデル化するためのファン・デア・ポールのオシレーター・シミュレーション手段を備える、明るい光のパルス及び所望により暗闇パルスの実質的に最適な期間及び適用時間を計算するようになされている、該算定手段に接続されているモデル化手段と、

該モデル化手段から、実質的に最適な期間及び適用時間をアウトプットするようになされている、該モデル化手段に接続されているアウトプット手段と、

アウトプット手段によってアウトプットされた時間及び期間の間、該被験者に刺激を与えるようになされている適用手段と、を備える装置。

【請求項11】前記適用手段が前記装置と一体の光源を含む、請求項10に記載の装置。

【請求項12】前記算定手段がコンピュータ処理装置である、請求項10に記載の装置。

【請求項13】前記光源が蛍光灯である、請求項11に記載の装置。

【請求項14】被験者の日周期を所望の状態に修正するために、明るい光のパルス及び所望により暗闇パルスの、実質的に最適な刺激療法を規定するための装置であって、

ユーザーが刺激前のタイミング・データをインプットすることができるようになされているインプット手段と、基準位相データを用いて、該刺激前のタイミング・データから、該被験者の内因性日周期の特性を決定するようになされている算定手段と、

経験的に取得された位相及び振幅応答曲線貯蔵手段を備える、明るい光のパルス及び所望により暗闇パルスの実

質的に最適な期間及び適用時間を計算するようになされている、該算定手段に接続されているモデル化手段と、該モデル化手段から、実質的に最適な期間及び適用時間をアウトプットするようになされている、該モデル化手段に接続されているアウトプット手段と、

アウトプット手段によってアウトプットされた時間及び期間の間、該被験者に刺激を与えるようになされている適用手段と、

を備える装置。

【請求項15】前記適用手段が前記装置と一体の光源を含む、請求項14に記載の装置。

【請求項16】前記算定手段がコンピュータ処理装置である、請求項14に記載の装置。

【請求項17】前記光源が蛍光灯である、請求項15に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

1.発明の技術分野

本発明はヒトの日周期（サイクル）を算定し変化させるための方法および装置に関するものである。さらに詳しくは、予め定められた明光（明るい光）への暴露、および好ましくは予定された暗（黒）期間に対する暴露を利用してヒトの日周期を所望の位相および振幅に変化させる方法および装置に関するものである。

2.関連技術

当該技術分野ではヒトは種々の生理学的、認知的、および行動的機能に概日（日）周期を示すことが知られている。周期は内生の生理時計または脳内に位置している日周期ペースメーカーによって御されており、周期的な環境の変化に対する単なる受け身の応答ではない。ヒトは個々の日周期の様々な位相で出来事に対する様々な程度の注意、行為（パフォーマンス）、性癖（傾向）を示すことが知られている。

ヒトが活動しようとするときと日周期における最適時間とは往々にして合致していない。例えば、子午線を横切って旅行する者は通常、“ジェット・ラグ（時差ボケ）”と呼ばれる状態を経験する。この状態は旅人の内生の生理学的日周期が彼の到着地の地理的時間に一致していない場合に起きる。西から東に移動する旅行者はしばしば、到着地で深夜まで眠れず、それに応じて朝、時間通りに起きることが困難であるという体験を有する。同様に、東から西に旅行する人はしばしば、夕方早く眠くなり、到着地における適当な時間よりも早く目覚める傾向を体験する。旅行者の内生の生理学的周期によって、所望の活性-休息周期が遅れる（または進む）。旅行者が3～4時間以上の時間帯を横切る場合、とりわけ西から東に横切る場合には症状は一層悪化し、長引く。ヒト日周期ペースメーカーの本来の周期は24時間よりも長い（健康若者で、24.3～25.0時間）ので、西から東への旅行のほうが、東から西への旅行よりも困難である。

従って、環境同調の合図がなければ、ペースメーカーの位相位置はより遅い時間へと移行する傾向にある（即ち、2日間に1つ程度の時間帯を西に旅行することと同等である）。時差ボケと関連した不眠症は、旅行者が旅行中に睡眠ができない場合には、この睡眠の剥奪の結果、旅行者は日周期のいかなる点でも容易に眠ることができるので、2、3日延期されるかもしれない。しかしながら時差ボケの日周期の本質は、通常、到着後2～3日後に起きる夜行性の不眠症と過剰な昼間の嗜眠により示される。

同様に、工場労働者、医療従事者、警官、および公益事業従事者等、夜間に働くことを要求される人々は彼らが行おうとする活動と、そのような活動を行うための生理学的能力との間に時間的不一致を経験する。そのような“シフト・ワーカー（交替制勤務者）”は彼らの非労働時間に深く眠ることができないという経験を持つ。この内生の日周期位相と定められた夜間の労働時間の間における不整合（ミズアラインメント）はまた、習慣的な目覚め時間を7:00-8:00としたとき、3:00-7:00の早朝における眠気の増大として表れる（これらの時間は習慣的な目覚め時間が異なれば変化する）。これらの時間枠内に大多数の人の日周期の溝があり、そこで彼らの事件または誤りに対する警戒心は最小であり事故および誤ちをおかす傾向は最大であることを暗示している。次いで、これらの労働者は、これもまた日周期の不整合に起因し、彼らが夜間労働を行った後、対応する日中に睡眠困難を経験をする。その結果、睡眠が奪われ、次の夜のシフトでの注意深さと行為に関する問題がさらに悪化する。例えば医薬分野の労働者、または核の力で作動するプラントの工程を監視する人では、そのような注意深さの低下は悲惨な結果を招く（そして、既に招いている）かもしれない。

既に交替制勤務者の行為（パフォーマンス）に及ぼす交替勤務スケジュールの有害な影響および交替勤務作業における安全性の低下に対して既に2つの異なる試みがなされている。1つは主としてヨーロッパで使用されている方法であって、体温周期の振幅が小さい人は交替制勤務スケジュールのローテーションへの適応が容易であるとの報告により、体温周期の振幅が少ない労働者を交替制勤務に採用する方法である〔ラインバークら（A.Reinburg, "Circadian Rhythm Amplitude and Individual Ability to Adjust to Shift Work" *Ergonomics*, Vol. 21 (1978) pp.763-766参照〕。第2の方法は勤務スケジュール計画に日周期の原理を適用することである〔ツァイスラーら（C.A.Czeisler）"Rotating Shift Work Schedule That Disrupt Sleep Are Improved by Applying Circadian Principles" *Science* Vol.210 (1980) pp.1264-1276参照〕。

内生の日周期と外因性の活動-休息周期の不整合に関連すると思われる睡眠に関連した発現し得る異常には様

々な種類の異常がある。例えば、高齢者はしばしば、内生の日周期ペースメーカーの位相が早い時間に前進（advance）し、夕方早い時間に疲れや疲労を覚え、それまでよりも早期に自発的に目覚めやすい経験をする。多くの高齢者では体温周期の内生要因の振幅が小さくなり、これは日周期ペースメーカーの出力が加齢と共に減衰していることを示唆するものである。このことが高齢者について報告されている日中のうたた寝と夜間の目覚めの両方の増大に与っているのかもしれない。

10 年令で完全に決定し得ない他の睡眠スケジュール異常、例えば、睡眠位相の遅延による不眠症も知られている。最後に、内生の日周期と外因性の活動-休息周期の不整合によってある種の異常の発症、例えば抑鬱症が誘発されることもある。

上記の日周期システムの位相および振幅における異常を是正するためにこれまで様々な方法が試みられた。時差旅行者や交替制勤務者等活動誘発性の位相不整合または非同調の場合には“到着”地または時間に迅速に調整し得るようにすることが目的である。年令に関連した日周期位相の先進や睡眠位相の遅延による不眠症等、活動誘発性でない位相不整合の場合には日周期を所望の活動-休息（睡眠-覚醒）周期に合致させるよう、日周期を迅速かつ安定に調整することが目的である。これら既存の様々な位相シフト法は特殊な食事、薬物、運動、または睡眠-覚醒周期の直接的な操作を含む。種々の理由から、副作用、実行不可能、および/または単に無効であるという様々な理由でそれらの技術は実用的なものと認められていない。今日まで、日周期を迅速かつ有効にシフトする方法はなかった。

30 他の研究者は光を用いてヒトの位相をシフトしている。最初、ヒトは動物界で、光が内生の日周期を外環境の周期と直接同調させる手段となり得ない、例外的存在と考えられていた。後に、時間を定めて光を当てると、それにヒト日周期が反応すると思われる研究がなされたが、ヒト日周期への光の影響を測定しようとする研究者は、特定のヒト被験者の日周期位相と振幅リセット能力を算定する正確な手段の欠如によって難渋した。一連の光照射実験の前後における被験者の位相および振幅を迅速に算定することができないので、研究者はこれら

40 光適用の効果を正確に評価し得なかった。従って、特定の刺激がヒト日周期および振幅に及ぼす影響をかなり短時間に算定する方法を設計することが望まれる。そのような、正確かつ有効な日周期および振幅算定法により、様々な光暴露の影響を正確に測定することができよう。

初期における下等動物の日周期に対する特定の刺激の位相シフト効果算定法は、ハスチングス（Hastings）およびスウィニー（Sweeney）、デコーセイ（DeCoursey）ら、およびピッテンドリフ（Pittendrigh）らによって行われた初期の実験で開発された、位相応答曲線（PR

C)と称する仮の構築物の作成を含む。シザイスラーら (Czeisler)、Chronotherapy: “睡眠位相の遅延による不眠症被験者の日周期時計のリセット” Sleep, 4巻No. 1 (1981)、pp1-21参照。レヴィら (Lewy)、“時間生物学的睡眠および気分の異常に対する治療における明光の使用: 位相応答曲線” Psychopharmacology Bulletin, 19巻, No.3 (1983)、pp1-21参照。PRCは、夜行性動物を、実際にはそうでなくとも、実験期間中完全な暗闇の中で過ごさせる初期の研究に基づいている。完全な暗闇では、24時間の地球物理学的1日に“リセット”する手段を持たないので、日周期リズムは“フリーラン”の状態にある。従ってそのような実験結果は、明光、通常の室内光、および暗闇からなるより複雑な光照射スケジュールで、ヒト内生の生理学的日周期における位相シフトおよび振幅変化をもたらす効果の測定に限って有効である。また、実際、ヒトは時折差す明光事象によって時間を厳密に区切った状況で数週間も過ごすことはない。

ヒトのコア体温は日周期によって変化することが分かっていた。30日間の期間、あらゆる外部時間の合図 (タイムキューまたはzeitgebers) から隔離された状態の人を観察することによって、研究者はコア体温を体温周期の溝の長期傾向と区別するために観察した。体温溝の長期傾向を利用して個々人の“フリーランニング”サイクルの期間を決定することができる (例えば、フーリエ解析により)。さらに、これらの長期研究の被験者の約1/4は体温周期の期間と同調しない (自発的な内生非同調) 活動-休息周期を表し、このことから、体温周期の内生成分を司る内生日周期ペースメーカーの固有の期間が明らかになった。この期間および位相決定法を以後、非同調性波形成法 (desynchronized wave form education) と呼称する [ストロガッツ (S.H.Strogatz, The Mathematical Structure of Human Sleep-Wake Cycle, Lectural Notes in Biomathematics No.69, Heidelberg, FRG:Springer-Verlag, 1986参照)。この方法の確実性は後に示す内生日周期期間の安定性によって増大されたが、この算定法に要する期間の長さ、1-2カ月と費用により、本方法は全臨床適用、ならびに多くの実験室実験においても非実用的であった。残念ながら、かつては、このように費用のかかる長期的な実験が、活動の体温周期に対する混乱作用の消滅に必要であった。しかしながら、この期間および位相決定のための1-2カ月間の非同調性の波形成 (education) 法に導入された位相算定の不正確さは、研究開始時と終了時に最大になる。従って、この非同調性波形成法はそのような2種 (30-60日) の位相算定法の間と与えられた特定の刺激の位相シフト効果を決定する上で実際のでないばかりか、有用でない。

後に、レヴィら (Lewy) はある光度閾値 (2500ルクス) 以上の光によってメラトニンの分泌が抑制されるこ

とに基き、メラトニンを日周期の指標 (インディケーター) として用いることを試みた [レヴィら、“Immediate and Delayed Effects of Bright Light on Human Melatonin Production: Shifting 'Dawn' and 'Dusk' Shifts the Dim Light Melatonin Onset”, Annals New York Academy of Sciences, 1985, pp253-59参照]。しかしながら、一般に受け入れられている方法、例えば非同調性波形成法を用いて、メラトニン分泌レベルと内生日周期の位相または振幅との間に何らかの信頼性ある関係が存在するという示唆はまだ示されていない。また、その方法によって報告されたシフトは控え目であって、実施不可能なほど多くの処置が必要であった。一般に1時間または2時間以上の位相シフトを達成するためには1週間、毎日光処理に暴露する必要があった [レヴィら、“光の抗抑鬱効果および日周期位相シフト効果”, Science, 235巻, pp352-354 (1987)]。ホンマ (Honma, K.)、ホンマ (Honma, S.) およびワダ (Wada, T.)、
“ヒト日周期リズムの位相依存性の明光パルス応答”: 一時的に単離したユニットによる実験”, J. Physiol. Soc. Jap. Vol.48, p416 (1986) をも参照。

発明の要約

本発明は、予め定められた明光への暴露、および好都合には予定された暗期間への暴露によってヒトの日周期ペースメーカー (または、内生 (または深層) 日周期オシレーター、“X”オシレーター、または内生時計とも称する) の出力 (アウトプット) の位相および振幅を迅速に調節する方法を提供するものである。そのようなシフトを達成する様々な方法論は既に存在するが、そのいずれの方法も、示唆された刺激の強さおよび効果を算出する方法なしには実施し得ないものであった。従って、本発明の必須要件は、新規に開発された、調停 (インターベンション) 刺激に対する日周期の応答を算定する方法である。また、日周期ペースメーカーを調節または変更する量の、好ましくは暗暴露の時期と関連した明暴露の時期と強さに関する1組の関数が経験的に導かれた。

本発明は、光が内生日周期ペースメーカーに直接作用し、その作用の強度は光暴露の時期 (タイミング)、強度および長さに依存しているという観察結果を前提とするものである。実際、大多数の被験者において、内生日周期の迅速なシフトには明光への暴露が必要であるが、暗/睡眠のタイミングによって一部、特定の位相での明光への暴露で誘導されたシフトの大きさ、および時には方向が決定される。

本発明は位相および振幅のリセット能力の算定法、並びにヒト日周期リズムの有効な調節方法を包含するものである。この算定方法には調停の前後における活動-休息行動周期および明-暗周期による混乱影響の消去、および好ましくは、明光暴露に対する感受性が最大である日周期システムの位相を得るよう、睡眠/暗時間のスケジュールを定めることが含まれる。消去される混乱作用

10

20

30

40

50

には、睡眠事象、食物摂取、姿勢および身体活動のタイミングが含まれる。これらの混乱因子が除去されると、被験者の内生日周期位相と振幅の生理学的算定を比較的短い期間または時間内に正確に行える。算定の後、個々の日周期位相において、治療前に算定したデータから導かれる特定の刺激、例えば光暴露と暗闇による療法を適用する。刺激の投与後、日周期位相と振幅の算定を繰り返し行ってもよい。治療前と治療後の相違点から投与した刺激の効果が分かる。

本発明に従って算定した位相および振幅に基づいて明光（および好ましくは、さらに暗）療法を適用することにより日周期位相を新たに望ましい位相、および振幅に調節することができる。この調節は厳格に選択された現在の日周期の位相で明光をあてることに基いてなされる。位相の調節は明光パルスの適用に対して適切な時間関係で暗時期を選択することにより増進かつ安定化される。

本発明では位相調節の外、日周期の振幅を変化させることにより迅速な位相調節作用を好都合に増大する。後続の明光適用による位相シフト効果を拡大するために振幅を減ずる。振幅を零近くまで減少させると迅速な位相シフトが容易になるのは、南極または北極付近にいる人が時間帯を横切ることが容易であることと同様である。赤道近くにいる人は、唯一の時間帯を横切るのにも数百マイルを要するのに、いずれの極にいる人も僅か数歩、歩くだけで多くの時間帯の横断を達成することができる。適当な位相に明光を適用することにより、振幅を零近くに減少することができる。振幅が零であれば、後の光パルスで日周期は直ぐに所望の位相にリセットされる（組み替えられる）。逆に、例えば睡眠の質を改善し、眠らずに覚醒状態にあるためには振幅を増加するとよい。

本発明は、多くの環境において、位相および振幅を、実質上、他に影響を及ぼすことなく個々に変化させることを目的とするものである。例えば、所望の位相シフトが小さいとき（例えば、4時間またはそれ以下）には、ペースメーカーの出力を通常の振幅に維持しながら刺激の位相シフト効果を最大にするよう、明光と暗刺激のタイミングを選択するとよい。

本発明はこの、光による位相および振幅リセット法の数学的モデルを利用するものである。このモデルは大量のヒトにおける研究データから導き、確認したものである。該モデルによってさらに広範な種々の光療法への暴露時の結果が予測される。

明光および暗適用法を実施するための装置も本発明の範囲に含まれる。さらに、コンピューターを利用する方法によれば、被験者の日周期を所望の活動周期と同調させるのに必要な位相調節量を正確に決定し、その位相調節を達成するための一連の明光適用を規定（処方）することができる。

本発明の1態様は、被検者（被験者）の日周期を所望の状態に変化させる方法であって、被検者の現在の日周期の特性値を算定し、算定された現在の日周期の予め選択された時間に、予め選択された期間、明るい光のパルスを適用する段階からなり、これによって該被検者の現在の日周期の特性値を変化させて該被検者の日周期を迅速に所望の状態にする方法に関する。

また本発明は、被検者の日周期を所望の状態に変化させる方法であって、被検者の現在の日周期の特性値を算定し、算定された現在の日周期の予め選択された時間に、予め選択された期間、明光パルスと、所望により、強制的暗パルスを適用して日周期の振幅を実質的に零に変化させ、次いで、明光パルスを予め選択された時間、適用して被検者の日周期を所望の状態にする段階からなる方法に関する。

また本発明は、刺激による被検者の日周期変更能力を算定する方法であって、被検者の刺激前の日周期特性値を算定し、被検者に刺激を適用し、被検者の刺激後の日周期特性値を算定する段階からなる方法に関する。被験者の現在の日周期の特性値を被験者の日周期の所望の状態に変化させる。この算定段階は、被検者を半横臥状態に置いて被検者の肉体活動を最小限にし、接近した時間間隔で規則的に少量の食事をとらせ、被検者を覚醒状態に維持し、被検者の生理学的パラメーターを測定して日周期の特性値を測定することからなる。

また本発明は、被検者の日周期を所望の状態に変化させる方法であって、被検者の現在の日周期の特性値を算定し、算定された現在の日周期の予め選択された時間に、予め選択された期間、明るい光のパルスと、所望により、強制的暗闇パルスを適用する段階からなる方法に関する。算定段階は被検者の日周期をファン・デア・ボールの微分方程式の解として模式化することにより予め選択された時間および予め選択された期間を選択する。

また本発明は、被検者の日周期を所望の状態に変化させる方法であって、被検者の現在の日周期の特性値を算定し、算定された現在の日周期の予め選択された時間に、予め選択された期間、明るい光のパルスと、随意、強制的暗闇パルスを適用する段階からなる方法に関する。現在の被検者の日周期の特性値は、被検者の日周期の所望の状態に迅速に変化される。算定段階は、1またはそれ以上の経験的に導かれた位相応答曲線に基づき、明光パルス開始最適時間、および随意、強制的暗闇パルスの終了時間を決定する段階を含む。

また本発明は、被検者の日周期を、該被検者の睡眠／覚醒周期に安定に同調させる方法であって、被検者の覚醒時間中は、被検者の網膜を正常範囲内の照明にさらし、被検者の睡眠時間中は、被検者の網膜に厳格な暗闇を課し、それにより被検者の日周期の振幅を増大させる段階をからなる方法に関する。

また本発明は、被検者の網膜に明光を適用する装置で

あって、コントロール可能な明光を放出する照明手段、照明手段から明光が放出されている間にも被験者が彼の周囲環境を見ることができるよう、照明手段と相対的な位置に設けた窓装置からなる。装置は自己一支持性であるか、携帯用の光ゴーグルの形であってよい。

また本発明は、被検者の日周期を所望の状態に変化させるための、明るい光のパルス、および所望により暗闇のパルスによる実質的に最適な刺激療法を処方するためのコンピューター装置を提供するものである。この装置は刺激前の時データを入力する手段、刺激前の時間データを受け入れるための算定手段、被検者の日周期の特性値を算定する手段、および明光パルスおよび所望により暗闇パルスの実質的に最適な適用期間および適用時間を計算するよう該算定手段に連結された模式化手段、並びに実質的に最適な適用期間および時間を出力（アウトプット）するよう模式化手段に連結された出力手段からなる。

本明細書中、“パルス”は必ずしも短時間を意味しない。“パルセス”というときは、長時間であってもよい。

図面の簡単な説明

下記の図面に関する詳細な説明を読むことにより本発明を最もよく理解し正しく認識することができる。

第1図は日周期および振幅リセット能力の評価手順（プロトコル）を示す。

第2図は一定の慣例手順（コンスタントルーチン、一定手順）に内生の位相および振幅をさらす方法（プロトコル）を示す。

第3図は単一の被検者（203）の開始基準日およびコンスタントルーチン間の複数の生理学的関数の記録である。

第4図は、健常若者被験者の習慣的覚醒時間（RW）に関して平均化した、労作基線モニター期間および内生日周期算定期間（コンスタントルーチン）における日周期リズムであり、比較のために基準データ（破線）とコンスタントルーチン期間に収集したデータとを重ねて示す。

第5図は18～26歳の24名の健常若者における、日周性温度周期の内生要素の溝でマークして作成した、深層日周期オシレーターの推定の位相位置標準の度数分布図である。

第6図上方パネル：若者（白）と高齢者（斜線）とで比較した、適合させた温度波形の振幅の度数分布図である。

下方パネル：若者と高齢者とで比較した、推定の日周期位置の時計時間を示す度数分布図である。

第7図は4人の被験者のコア体温と標準データとの比較図であって、本発明の位相算定法によって内生日周期ペースメーカーの“非マス킹”が可能となったことを示す。

第8図は時間に関する知識なしに1つの環境で生活している22歳の健常男性被験者の開始時およびフリーランニング睡眠－覚醒パターンである。

第9図の上方パネルは単なる暗闇事象処理によって予測される無意味なECP位相の遅延（1時間）を示し、これと比較される下方パネルは、明光パルス療法によって達成された有意な遅延（7.5時間）を示す。

第10図は明光パルス療法によって引き起こされる迅速なECP位相調節の加速を示す。

第11図は明光（7,000－12,000ルクス）に2－7暴露されたヒトの応答を、明光パルス処理の関数として表した実験的位相応答曲線を示す。

第12図は平均化した、実験的位相応答曲線である。

第13図は2組の異なる暗事象が、特定の明光パルス療法によるECP位相シフトの大きさに及ぼす影響を示す。

第14図は暗／睡眠オフセットの関数として位相応答をプロットして作成された、明光への2－7暴露に対する実験的位相応答曲線を示す。

第15図は明光に対する応答における位相シフトの大きさおよび方向が通常の室内光：暗／睡眠への暴露のスケジュールに左右される様子を示す。

第16図はECP振幅が減少している高齢者（そのコンスタントルーチンコア体温グラフは第7図最下段のパネルに示されている）のフリーランニング活動－休息周期を示す。

第17図は第16図のフリーランニング活動－休息周期を示す高齢被験者のコア体温の頻度スペクトルに顕著なピークがないことを示す図である。

第18図は明光適用法が活動－休息周期の操作に比較して、いかに迅速に日周期位相シフトを促進するかということを示すラスタダイアグラムである。

第19図は第18図の特殊な模擬実験にかかる時差旅行者の調節を示す世界地図である。

第20図は小さい位相遅延（約3時間）を達成するためのスケジュールのひな型である。

第21図は、明光によって睡眠／暗闇タイミング非依存性の日周期オシレーターがリセットされる様子を示す：前進した日周期を処置するためには夕方の明光を用いる。

第22図は日周期が前進した被検者を明光に暴露した後のコルチソールリズムの位相置換を示す図である。

第23図は世界旅行の模擬実験のラスタプロットであり、様々な大きさの位相前進と位相遅延を含む。

第24図は第23図の刺激工程を図式化したものである。

第25図は小さい位相前進（約3時間）を達成するためのスケジュールの原型（ひな型）である。

第26図は睡眠位相遅延症候群の被検者の日周期ペースメーカーの位相が約3時間前進していることを示す適合させた温度データである。

第27図は第26図に記載の被検者での算定および治療に

用いたプロトコールのラスタープロットを示す。

第28図はオリエントからヨーロッパへのジェット機旅行者の日周期の調停前後の算定を示す。

第29図は、第28図で日周期位相を算定した旅行者のデータを図式化したものである。

第30図は第28図記載の旅行者の旅行ログ (travel log)、算定、および治療のラスタープロットである。

第31図は内生日周期ペースメーカーの振幅を零にした被験者のコア体温の実際のタイミングダイアグラムである。

第32図は光による日周期振幅の増大を示す図である。

第33図は光度 (ブライツネス) 関数 $B(t)$ および活動関数 $A(t)$ を別個に、および一緒に示した図であり、フーリエの基本を用いて得た刺激ベクターを示す。

第34図は位相シフトダイアグラムであって、得られた位相シフトを刺激ベクターの位相の関数として表した、2タイプのリセット曲線が図示されている。

第35図は種々の数の24時間周期に関し、振幅応答を刺激ベクター日周期位相の関数として示す。

第36図は実際の実験データとモデル実験との一致を示す図である。

第37図は明光パルスを用いて内生日周期ペースメーカーの振幅を数学的な“単一点”付近に減少させることを示す位相-平面ダイアグラムである。

第38図は第37図の位相-平面ダイアグラムに対応する時間ダイアグラムである。

第39図は光適用の代表例を示すスケッチである。

第40図は末梢のハードウェアとソフトウェア、および光ゴーグルの一例を示すスケッチである。

好ましい態様の詳細な説明

第1の方法は、かなり短時間内に被験者の内生日周期ペースメーカーの位相および振幅リセット能力を正確に算定することを目的とする。第2の方法は、位相算定値の標準値または個々の被験者における位相算定値に基づいて定めた期間、明光を適用し、好ましくは暗 (休息) 期間操作によって促進してペースメーカーの位相および/または振幅を変化させることを目的とする。位相および振幅の変化は経験的に導かれた標準データに基づき、または数学的モデルに基づき、現存の深層の日周期ペースメーカーの状態に関連させて達成する。最後に算定および変化させる方法の実施に用いる装置について述べる。

1. 本発明の日周期および振幅リセット能力算定法の基礎
上記の本発明の背景において述べたように、日周期タイミングシステムの位相リセット能力を算定するために用いられる様々な長期におよぶ方法があったが、いずれもヒトへの適用において理想的な好適方法ではなかった。動物の研究に最も一般的に用いられてきた方法、同調されたフリーランの間に刺激を与える方法は日周期シ

ステムの応答能力をシグナルとして試験するには不適当であった。その理由は、睡眠-覚醒周期が乱されると体温周期はもはや妥協できる期間、同調されたフリーラン (τ_s) (その固有の期間 (τ_x) よりも長い) の期間で振動せず固有の1-2サイクルで振動するからである。このことは大多数のシグナルに、あたかも1夜不眠であったときと同様の、まさに中程度の位相の前進をもたらすようである [ツァイスラー (C.A. Czeisler), "Sleep Deprivation in constant Light Phase Advance Shifts and Shortens the Free-Running Period of the Human Circadian Timing System" Sleep Research Volume 14p.252, およびホンマ (Honma, K.), ホンマ (Honma, S.), ワダ (Wada, T.) "Phase Dependent Responses of Human Circadian Rhythms to a Bright Pulse: Experiments in a Temporal Isolation Unit" J. Physiol. Soc. Jap. Vol. 48, p. 416 (1986) 参照]。

従って、我々は刺激法適用前後の内生日周期ペースメーカーの位相および振幅を迅速に算定する方法と刺激プロトコールそのものを結びつける技術を計画した。

現在、最も広範に認識されている、内生日周期オシレーターの位相および振幅の算定法は、研究期間中、行動活性と内生オシレーターの出力を非同調性にした長期的な研究を通して体温を追跡することによって温度周期に対する活動のマスキング作用を様々な温度パルスに分散させることである。一般に、この算定法は特定の調停が日周期オシレーターに及ぼす効果を算定するために、調停の前後に行われる。しかしながら、マスキング作用はいかなる場合にも消去されないため、各算定には時間から隔離した施設で連続的に記録した4-6週間分のデータ収集を要する。データのスペクトル分析の後、内生日周期を決定する。この期間を用いて、平均の波形を推定する。内生日周期位相および振幅をこの推定された波形から決定する。統計学上の理由から、この推定は研究の中間日においてのみ正確であり、研究初日と最終日には最も不正確となる。また、この方法は正確な期間推定に依存しており長い研究中に何度も期間の算定違いがあると位相時間の算定に数時間の誤りを生じることになり得る。

初期および最終位相算定が不正確なので、この方法は、特定発明の効果の試験のために計画された、実験手法の“前”および“後”の算定における構成要素としては不適当である。

以下に、内生日周期ペースメーカーの出力を短時間に特性化し得る方法を述べる。この方法を利用して日周期性の機能障害の同定、および正常な日周性機能データを有する身体を開発することができる。最も重要なのは、本発明方法により、調停の直前および調停後の2回の算定からなる本発明の好ましい態様を通して、特定の調停の日周期位相および振幅を変化させる能力を算定する手段が得られるという点である。この点に関し、本発明の

新規な方法およびその好ましい態様では、本出願にかかる日周期の位相および振幅を変化させる方法の基盤となる経験的な方法を開発し、および評価する手段を提供してきた。

深層日周期ペースメーカーの位相および振幅を正確に算定する好ましい方法は、さもなくば位相の測定を遮蔽（マスキング）する混乱因子の消去を前提としている。食物摂取、姿勢の変化、肉体活動の変化、睡眠開始と覚醒によって導入される混乱因子は本発明方法によって消去される。通常、これらの因子が位相測定に及ぼす影響は、それらを消去することで最小となるか、少なくとも位相測定工程の間を通して、それらの分布を平均化する。

2. 日周期の位相および振幅リセット能力の算定法

日周期の位相および振幅リセット能力の好ましい算定法は調停前の位相および振幅の算定と、調停後の位相および振幅の算定とを比較することに基づく。調停前の算定によって日周期タイミングシステムの基線状態が特性化される。それはまた、以後の調停刺激計画における適当な時間を決定する際に有用な位相おける振幅の標準値を与える。調停後の算定により、調停の効果を合目的に算定し得る、日周期システムの最終特性値を得る。

第1図は日周期位相および振幅リセット能力の好ましい算定法を例示したものである。この特定の方法を用い、ヒト被験者を時間に関する手掛かりがない環境で7日間研究した。この算定法のスケジュールを下方のダブルラスタフォーマットで示した（例えば、第8図および18図に関する議論の中で）。試験開始から30〜40時間（中空の棒で表示）は調停前の位相および振幅を構成する。第2〜5日は研究における調停刺激と特定日である。最後の40時間（中空の棒で表示）は調停後の位相および振幅の算定に関する。コンスタントルーチンにおいて起きるフリーランニング位相の遅延を検出し考慮する必要がある。従って、調停実験の効果について結論を系統化する際には、フリーランニング深層日周期ペースメーカーの期間 τ_x に関する補正係数を考慮する必要がある。

この例において選択した調停刺激は、明るい室内光（大きいボックス）と暗/睡眠事象（棒）である。しかしながら、選択される調停刺激はどのような性質であってもよい（即ち、医薬または他の療法）。この実施例では調停刺激の期間はほぼ3.5日である。しかしながら、調停刺激の日数は特定の調停に応じて、より長いまたはより短い任意の日数を適用することができる。

調停前および調停後の位相および振幅の算定は“コンスタントルーチン”と称する方法によって実施することが好都合である。このコンスタントルーチンには被験者を半横臥姿勢で完全なベッド休息状態に維持する（即ち、好ましくはベッドの頭部側（腰部分から上）を約45度高くし、膝を立て、ふくらはぎの内側と、ももの内側

とを約90度にする）。こうすることで位相または振幅算定値は身体の姿勢の変化による影響を確実に受けなくなる。肉体活動は位相測定に影響するか歪めるので被験者にはあらゆる肉体活動を差し控えさせる。現実には、腕および頭の動きや半横臥姿勢での普通の体重移動は受容される。しかしながら、たとえ短い間でも胴体をベッドから上げてはならない。

被験者は算定期間中、通常の室内光の下で覚醒させ、睡眠の開始や終了、周囲の光度の変化が位相測定に影響しないようにする。最後に、通常の大量の食事スケジュールで起こり得る食物摂取の影響を最小にするために被験者に、例えば1時間毎のように接近した時間間隔で少量の食物を摂取させる。食物は個々の被験者が通常の生活で摂取している日常の栄養に劣らないよう、Wilmoreノモグラムに従って計算したカロリーの等カロリー食を、24時間の摂取電解質バランスがナトリウム150mg、カリウム100mgとなるように選択して被験者に摂取させることが好ましい。この連続的な食事により食物摂取が位相測定値に及ぼす影響を位相測定技術の実施期間を通して平均に分布させることができる。

生理学的パラメーターの算定は直腸内に10cm挿入した温度計による連続的なコア体温の測定、利き腕でない方の腕内側につけた皮膚体温計：脳表面の脳波記録形（頭部中央、前、および後頭部位置）からのポリソームグラフィの記録；血管を傷付けずに何度も（3回/時間）採血するために前腕静脈に設けた静脈内配置ユニット；認知および行動変化および行為（パフォーマンス）の測定；並びに当該技術分野で既知の他の方法、によって好都合に達成される。完全なコンスタントルーチンの手順は第2図に示されており、さらに第3、4および7図でさらにその説明がなされている。

次いで、統計学的に分析するために測定値を時間の関数としてプロットすることが好ましい。内生の温度リズムの振幅を計算し、さらに日周期位相のマーカーとして作用する、内生温度周期が最小である時間を正確に決定するために、調和回帰法によって統計学的に解析することが好ましい。ブラウン（Brown）、Sleep Research Vol 1.14, p.90参照。

他の研究者も、コンスタントルーチンによって消去される混乱因子の多くについて考慮していた。しかしながら、それらの実験の多くに欠如していたのは、最初に深層日周期ペースメーカーの最小値を正確に推定し括弧に入れておくということであった。最小タイミングが合理的に見積られていないので、他の実験者は、本発明の40時間のコンスタントルーチンでは確保された、少なくとも1つの明白な内生日周期体温周期の最小値に照らして各位相を確実に算定するということができなかった。

被験者は、彼または彼女の内生日周期ペースメーカーの、少なくとも1期間全部または1/2をコンスタントルーチンに当てることが好ましい。一般に、この期間は約

25時間である。本発明の1実施態様では、コンスタントルーチンの完全な長さは40時間である。40時間のコンスタントルーチンによれば、該コンスタントルーチンの最初の数時間に、コンスタントルーチン直前の被験者の睡眠事象、あるいは他の活動による一時的な影響を消散させることができる。これらの活動の消散にはコンスタントルーチン開始後4-5時間が必要であることが分かった。完全な40時間のコンスタントルーチンを用いれば、コンスタントルーチン直前の被験者の活動に対する一時的な応答がもたらす影響なしに、少なくとも1つの明白な内生日周期ペースメーカー最小値を測定することができる。

また、本発明によれば、40時間よりはるかに短いコンスタントルーチン期間によっても好首尾に行うことができる。この短い算定法の利用は内生日周期ペースメーカー最小値が分かっていることが前提である。例えば、最小値を上記ブラウンが記載した数学的手法で正確に決定するために、深層日周期ペースメーカー最小値の記録の前、および後の両方で6-8時間のコア体温測定を行うことが望ましい。このようにして、16時間という短いコンスタントルーチンも容認される。(最小の前後に2x6時間+一時的な影響の消散のための4時間=16時間)。

特に長いコンスタントルーチンにおいて、多くの被験者にとって強制的な覚醒は煩わしいので、コンスタントルーチンの時間の両側に暗/睡眠期間をもってくるのが好ましい。特定の被験者における明光/暗療法の効果算定する場合には、暗そのものが調査対象である位相および振幅の変化に強力な影響を及ぼすので、これらの暗/睡眠期間を考慮しなければならない。大多数の実験設定では、コンスタントルーチンを明光パルスと暗期間の療法の前後両方に設ける。両コンスタントルーチンに接している暗期間は刺激療法にとって不可欠な部分であり、療法の位相シフト特性を促進するように計画することが好都合である。

第3図は単独の若い男性被験者の通常の日々と位相および振幅算定工程における日々の、幾つかの生理学的機能、並びに認知的機能の日毎のパターンを示す。パネルAはコンスタントルーチン期間における体温データと適合させた、重複(二重)調和回帰モデルを実際の体温に重ねて示した図である。時間を横軸にとり、黒い棒と点描を施した部分は睡眠事象を表し、直交平行線で陰影を施した棒はコンスタントルーチン時間を表している。それ以前の処置前の日々のデータとコンスタントルーチンの日々の収集したデータとの比較により、観察されたリズムの内生成成分が振動し続けており、それはコア体温、主観的な覚醒、血清コルチソール分泌パターン、および尿量の場合に顕著であることが分かる；そのような振動(オシレーション)は活動レベルではもはや検出されず、これらの定常状態では成長ホルモンの分泌が起きる。体温リズムの内生成成分を調和回帰曲線と適合させる

(この図の上方パネルAと同様に)ことにより、内生日周期ペースメーカーの最低温度(円内のXで示した)における振幅および適合した位相を推定することができる。

第4図は、29名の健常若年男性被験者から得た基準データである。プロトコールは第2図と同様の記号を用いて上方に説明した。B、L、D、Sはそれぞれ、コンスタントルーチンに入る前の朝食、昼食、夕食およびスナックを表す。パネルA:コア体温(N=29)；パネルB:主観的覚醒(N=27)；パネルC=血清コルチソール(N=23)；パネルD:尿量(N=28)；パネルE:ヒト成長ホルモン；およびパネルF:手首の活動(N=18)。データを被験者の習慣的標準覚醒時間(RW)に関して標準化し、第3図と同様の方法でプロットした。さらに、参加(en train)日(マスクされたリズム)とマスクされていないコンスタントルーチン波形との比較を容易にするために、参加日のデータをコンスタントルーチン期間のデータに重ねて示した。第3図の個々の被験者のコンスタントルーチンの温度データが、標準化集団のデータと極めて密接に一致しており、単一の被験者に関する記録データを標準化集団のデータと正確に比較できることに注目されたい。

第5図は日周期異常の経歴(即ち、交替制勤務、時差旅行、または睡眠障害)のない健康な29名の男性被験者から収集したデータに基づいて作成した推定の内生日周期最低体温の位相を示す度数分布図である。図から分かるように、大多数の被験者が習慣的な覚醒時間の約1.5±1.0時間前に内生体温の最小値に達した。

様々な年齢の被験者に関して同様に標準化したデータを第6図に示す。第1パネルから、コンスタントルーチン期間中に測定した体温リズムの振幅が高齢者で低いことが分かる。第2パネルからは、内生日周期体温リズムの位相が健康な若年男性よりも高齢者で早くなっていることが分かる。

第7図は本発明方法によって行われたコンスタントルーチンの非マスキング効果を示すものである。第7図は4人の被験者のコア体温を時間の関数として図示したものである。最上パネルは健康な若い被験者のコア体温を示し；第2パネルは日周期位相が前進している高齢被験者のコア体温を示し；第3パネルは睡眠位相の遅延症状を有する若い成人のコア体温を示し；最下段のパネルは振幅が減少した高齢者のコア体温を示す。

4人の被験者は皆、最初の日の0800時にコンスタントルーチンを開始された(200と表示)。コンスタントルーチンは第2日目の終わりまで、40時間持続された。コンスタントルーチンの持続期間は時間軸上、200の右側に記されている。コンスタントルーチン前日の正午から始めて、コンスタントルーチン開始前(200の左側)の各被験者のコア体温を監視した。

第7図の全4パネルには各人の様々なコア体温プロッ

ト202、210および220と比較するために標準化データ204、212および220が記されている。標準データプロット204、212および220は同一である。

200の左側のコンスタントルーチン期間以前のデータから分かるように、4名すべてについてコア体温は、高い位相相関関係をもって標準化データに従っている。そして、コンスタントルーチン開始前には、活動によって誘導されるコア体温応答があるために、内生日周期ペースメーカーの振幅または位相を正確に決定することができない。

コンスタントルーチンに参加する前に、コア体温に基づいて4人の被験者はすべて正常と思われた。しかしながら、実際には最上のパネルに示された被験者のみが正常であった。

第7図の最上パネルは、コア体温測定値が206の標準データの溝と一致している20才の男性に関するものである。彼の内生日周期ペースメーカーの最小はコア体温の最小値に示されるように、通常の日覚め時(RW)である8:00amと、時間的に最も適合していた。この被験者は、睡眠習慣になんらの異常も困難も報告していなかった。

第2のパネルは多くの高齢者の特徴である極端な位相前進に悩む66才の女性のコア体温を示す。彼女の深層日周期ペースメーカー溝測定値214は標準データプロット212に寄与する若い被験者の216から標準偏差4.5で前進している。これに対して上方パネルの健康若年被験者のコア体温溝は206の深層日周期ペースメーカー測定値の最小値と同調している。

第3パネルは睡眠位相が遅延した不眠症の若年被験者のコア体温を示す。この被験者は朝、目覚めて覚醒し続けることが非常に困難であると報告している。この困難は彼の内生理がほぼ正午まで“目覚め”ようとしないうことで説明される。第7図の第3パネルは彼のコア体温溝224を示し、これは彼の規則的な目覚め時間、8:00amから約4時間遅れている。この溝224はまた、標準データの溝222からも有意に遅れている。

最下段のパネルは多くの高齢者の特徴である振幅減少を示している。この減少した振幅の意味に関して以下に述べる。

206、214および224に示されるコア体温溝はコンスタントルーチンによってマスクされなかった。これらの溝は深層日周期ペースメーカーがそれ自身の期間および位相を確立する傾向を有し、そのことは活性に誘導された体温変化が不在であることが証明している。環境および行動刺激に対する生理学的応答の消去におけるコンスタントルーチンの価値は、そのような位相の前進または位相遅延の障害を診断することにある。診断がつけば、これらの障害は下記の本発明の位相-シフト法に従って治療することができる。

本発明の好ましい算定法は、30日のオーダーの一時的な隔離を要する従来例記載の算定法と比較して、所要時

間をはるかに短縮されている。従って本発明の算定法によれば極めて正確に個々の位相および振幅を測定する必要がある多くの症例の臨床観察が可能になる。また、本発明方法によれば、極めて多くの標準値を収集することができ、次いで、それらを用いて、コンスタントルーチンにより日周期の位相および振幅特性値を算定された様々な被験者と同様の状態にある、多くの人々の位相を調節することができる。

3.日周期位相および振幅を変更する本発明の手法についての経験的根拠

ドイツのアショフ(Aschoff)およびウェバー(Wever)およびフランスのシフレ(Siffre)は、ヒトの多くの毎日のリズムも環境時間および社会時間の要因が存在しない場合には固持していることを発見した。しかし、これら条件の一時的な隔離の下では、これらのリズムの「自由継続(free-running)」期はもはや正確に24時間を保持していなかった(第8図)。

第8図は、時間的隔離下にある被験者の睡眠エピソードのラスター図(raster diagram)を示している。横の時間軸は、前の週の自宅睡眠-覚醒日誌に記録された被験者のいつもの就眠時間(時間0)を参照するためのものである。連日、それぞれの真下にプロットする。指定した(スケジュール化)就寝/暗闇間隔(ブラックボックスで輪郭を付ける)は、1-20日では0から7時間であった。細い横線は、ベッドでの覚醒時間を示し、就眠時間(ポリソングラフィー記録法(polysomnographic recording)によって測定)は、太い横棒で示している。細い縦線は自己選択した就寝時間および起床時間を示している。

全体的にラスター図は、それぞれ左から右に横切る一連の時間軸を有している。各横線時間軸には、その24時間の時間軸の最も左側に提示した24時間期間を示す「日数n」を付している。「n日目」の直後の日についての情報は、「n日目」軸の最も左側の24時間期間の右側に示すことができる。(幾つかのラスター図(第8図とは類似しない)では、n日軸から得られる情報は正確に繰り返され得るが、n+1日軸では24時間によって左にシフトする。)このようにラスター図により、一時的活動および状態を比較するに当たり、連続し(横軸)、かつ平行して(縦軸)分析することのできる簡便な手段が得られる。

第8図における具体的なラスター図に戻ると、実験の1-20日間は、102に示すように、24時間の地球物理的1日と同期(シンクロナイズ)した規則的なスケジュールを保持するよう被験者に強制した。したがって、この被験者の日周期サイクルは24時間に「同調(entrained)」されていた。

21日目以後は、いつ就寝し、いつ起床し、いつ食事を取るかなどは被験者に選択させたので、当然にその人のスケジュールは自身の内生日周期ペースメーカーのみに

よって左右された。ヒトおよび昼行性動物における事前の実験結果と矛盾なく、21-53日の被検者の活動-休憩サイクルおよびコア体温サイクルの両者は、事前と同調させた24時間期間よりも増大した「自由継続」（しかし、相互に同期性である）期間であった。24時間よりも期間が延長するという仮定は、第8図において、ベッド療養エピソード両者の徐々にではあるが確かな位相の遅れとして示されている。この自由継続期間は、睡眠中期時間（midsleep times）からの回帰線により、25.3時間と測定された。

第8図に示した最初の20日前の実験は、大多数のヒトが経験する「通常の」毎日を示している。かれらの24時間よりも長い内生日周期サイクル期間は、何等かのツァイトゲバー（Zeitgeber）によって無効にされ、すなわちリセットされる。社会的接触または強制的活動などのツァイトゲバーのみが日周期を24時間の地球物理的1日にリセットすることができると考えられていた。以下に示すように、光りが本来的に、およびそれ自身、強力なツァイトゲバーであるという動物王国におけるルールは、実際ヒトについても例外ではない。

その際、普通の太陽光は、1日単位のディープ（深い）日周期ペースメーカーおよび活動-休憩ペースメーカーの両者を24時間サイクルにリセットするようである。このリセットにより、ヒトは、24時間地球物理的1日に本質的に拘束される活動を営むことができる。ヒトの日周期サイクルが1日単位にリセットされないならば、24時間以上の自由継続サイクルは、地球物理的1日に関するばかりでなく、他の個体の自由継続（しかし、相互に同期した日周期でない）に関しても個体における力（performance）の崩壊を招くであろう。

ヒトにおける非-24時間自由継続日周期リズムの発見に伴い、試験した他のすべての真核生物と同様にヒトは、24時間の地球物理的1日と同期させる外來性時間因子（ツァイトゲバー）を受容する同調性の機構を有しているにちがいないと仮定された。それ以外では継続した暗闇中の光りパルスなどの同調因子における日周期リズムに対する効果を、単細胞原核生物から霊長類動物に至る種々の種において詳細に試験した。したがって、それ以外は継続した暗闇中の単一光りパルスの効果は、このような状態下、光りパルスの投与の位相が単独で、顕在化される位相シフトの大きさおよび方向性を決定している位相応答曲線によって説明することができる。

光り-暗闇サイクルは、殆どすべての真核生物において最も強力なリセット刺激であることは一般に認められていることであったが、ヒトにおける原則的なリセット刺激の本質に関しては多く議論されている。一連の時間隔離試験に基づき、AschoffおよびWeverは、24時間光り-暗闇サイクルは24時間の地球物理的1日と同期化するために必要とされる約1時間の位相のリセットを媒介する同調性の刺激としては弱すぎると結論した。この実験

プロトコルの重要な概説により、AschoffおよびWeverの被検者は実際は、この1組の実験における光り照射の殆どを自己選択したことが判明した。したがって、自由継続のパターンが現れたとしても驚くべきことではない。より厳密な制御下においたその後の試験により、光り-暗闇サイクル単独でヒトの日周期タイミング（時間的調節）系を1日24時間に同調させることができることが判明した。（C.A.Czeislerらの「光り-暗闇サイクルによるヒト日周期リズムの同調化（Entrainment of Human Circadian Rhythms by Light-Dark Cycles）」：再評価、Photochemistry and Photobiology、34巻、239-249頁（1981）参照のこと。）しかし、この同調化が光りの中央視床下部ペースメーカーへの直接的作用の結果であるか否か、またはそれが就寝時間および覚醒時間の行動選択に対する光り-暗闇サイクルの単なる間接的影響に由来するのであるか否かは知られていない。

残念ながら、生理学者は、ヒトの日周期リズムに対する明るい光りの明確な直接的効果を、主として実時間における日周期位相を直接算定するための実験法が無いために証明できなかった。以下に記載した位相および振幅のリセット能の評価手段が今では発達しているので、ヒト生物時計と周期的環境刺激との相互作用は、全暗闇の極度に単純化され、かつ臨床的に不適切な条件下で行われた動物実験で得られるよりも、良好に理解できるようになった。

以下で説明するように、明るい光りの適用は人工的に強制でき、単に地球物理的1日にリセットする以外の効果を得ることができる。明るい光りを使用すれば、極めて急速に日周期位相をシフトできることが認められる。非常に意義あることには、明るい光りの適用は、活動関連因子のタイミングとは無関係に、ディープ日周期ペースメーカーに対して直接的に影響を与えることができる。

上記の算定法の適用に基づき、本発明は、明るい光りの成分、普通の室内光、および絶対的暗闇のすべてを考慮して多くの異なる照射スケジュールの測定された日周期効果を部分的に基礎とするものである。本発明は、光り-暗闇サイクルに対応したヒト日周期ペースメーカーの応答の全体的性質を新たに発見したことを基礎とするものである。これらは下記のように要約することができる：

A. 日周期ペースメーカーの位相を急速にシフトするためには、明るい光りが必要である。すなわち、位相を大きく、急速にシフトさせるには、睡眠-覚醒スケジュール単独のタイミングの変更は不適である。

位相を急速に変更させるには明るい光りが必要であることが発見された。100-300ルクスの単位である普通の室内光線など、ほの暗い光りは、位相変更を惹起するには効果がなく、このような光りの適用に原因があることは明らかである。しかし、7,000-12,000ルクス単位の

10

20

30

40

50

明るい光り（好ましい態様では、平均約9,500ルクスマたはそれ以外が最適である）を毎日適用した場合、2-3日で9-11時間単位の位相シフトが共通して観察される。（直観的な参考として挙げれば、9,500ルクスは夜明けまたは夕暮れ近くの室外照射と同等である。昼の明るい太陽光は約100,000ルクスの大気光線強度を示す。）第9図の上部パネルから認められるように、ちょうど6時間後に暗闇／睡眠を単独で置換する（これは、交代勤務労働者または子午線を越える旅行者に要求されることが多い）ことでは、日周期位相の位置を顕著にシフトさせない。しかし、この同じ暗闇／睡眠の置換と同時に適当な位相において適当な強度の明るい光りの刺激に暴露させると（下部パネル）、日周期位相の位置が急速に、かつ大きくシフトする（7.5時間）。結局、日周期タイミング系は暗闇／睡眠スケジュールのタイミングをシフトするのに適用するが、明るい室内光をそのシフトと共に使用することにより、調節率が2-5倍増大される。

B. 明るい光りは、睡眠-覚醒サイクルのタイミングとは関係なく、ヒト日周期ペースメーカーの位相を急速にリセットすることができる。

第10図で示されるように、最初の内生日周期位相（ECP）の算定時では、被験者のECP温度最小（これは丸で囲んだXで示している）は睡眠-覚醒サイクルのタイミング時から調整不良であり、正常の午後4:10よりも8-9時間遅く起こった。被験者のスケジュール化した睡眠／暗闇エピソードは実質的に一定のままであり、被験者のECP温度最小は実質的に変化しないままであった。次いで、スケジュール化暗闇／睡眠エピソードのタイミングとは独立して、日周期ペースメーカーを正常の位相位置に急速にリセットする明るい光り刺激を導入すると（大きな白抜きボックス）、ECP温度最小は、午前9:00の被験者の起床時間前2.25時間に起こった。

あらゆる特定の光り-暗闇／睡眠-覚醒スケジュールについても、位相シフトの大きさは、先に存在する日周期サイクルに関して明るい光りパルスの開始時間のタイミングに厳しく左右されることが発見された。位相シフトにおける大きさだけでなく、方向性（進みまたは遅れ）も、このパルスの開始位相によって強烈に影響を受け得る。明るい光りに対する個々の感受性の時間は、内生の日周期ペースメーカー最小の約2-3時間前後の時間の枠内にあることが見いだされた。光りパルス適用の位相における小さな変化は、日周期サイクルにおける数時間の連続した進み、または遅れ間に差異を生じさせ得る。この観察結果は、存在している日周期位相を正確に算定する方法が必要であることを強調するものである。

C. あらゆる特定の光り-暗闇／睡眠-覚醒スケジュールについて、明るい光りに応答して達成することのできる位相シフトの大きさは、日周期ペースメーカーの位相に関する明るい光り投与の位相に左右される（たとえば、

体温サイクルの内生成分によって顕著になる）。第11図は、ECP温度最小についてある範囲の日周期位相の位置に供給された明るい光り刺激に応答して達成された位相シフトの量を測定できる日周期位相能を評価するための方法を使用し、本発明者らの実験により得た生データを示すものである。

第12図は、第11図にプロットしたデータと同じデータについての平均プロットを示すものである。しかし、進みおよび遅れ区域のデータ点をビンに入れ、3時間にわたって平均した。縦線は、平均の標準誤差を示す。4つの値も含んでいないビンでは、点線を使用し、平均を近似した。これらのビンでは標準誤差は計算しなかった。

光りに対するこの応答曲線の形は、本発明者らの選んだ位相マーカー（ECP温度最小およびその相関）が実際上ヒト日周期ペースメーカーの位相位置を反映することを示唆している。なぜなら、これらの位相参照マーカーを使用して得られたその応答曲線は、主観的な夜の早い時期における位相の遅れ、主観的な遅い夜における位相の進み、および主観的な昼における相対的非感受性「0」という予期される性質を共有しているからである。

位相応答曲線は日周期ペースメーカーの性質であるので、本発明者らが選んだ位相参照マーカー（すなわち、コア体温リズムの内生成分）は日周期パラメータの出力に対して比較的固定した位相の相関を維持しなければならない。（S.DaanおよびC.S.Pittendrighの「夜行性げっ歯動物における日周期ペースメーカーの機能分析: I. 位相応答曲線の変動（A Functional Analysis of Circadian Pacemakers in Nocturnal Rodents: II. The Variability of Phase Response Curves）」, J. Comp. Physiol. 110, 253-266頁（1976）を参照のこと）。

シフトの大きさおよび応答曲線の形 [A.T.WinfreeのThe Geometry of Biological Time, スプリングerverlag（Springer-Verlag）,（ニューヨーク、ハイデルベルグ、ベルリン）, 1980, 36-38頁, 53頁を参照] は、本発明者らの3つのパルスプロットコールからは、光りに応答して植物および昆虫にのみしばしば認められ、哺乳類または他の高等動物では殆ど認められない、いわゆる強い「0型」位相応答曲線が得られることを意外にも示唆している [D.S.Saunders, An Introduction to Biological Rhythms, ブラックリー（Blackie）（グラスゴーおよびロンドン）, 1977, 40-64頁]。0型リセットの存在は、オシレーター（発振器）の状態の完全な説明にはオシレーターの振幅および位相が必要であることを意味する。さらに、0型リセットでは、振動の振幅がリセット過程時に0を通過するための、かつ刺激の正しい位相化およびその強度の調整のために0振幅を行うことができるリセット曲線上の少なくとも1つのポイントが存在している。霊長類動物などの殆どの動物 [T.M.HobanおよびF.M.Sulzmanの「昼行性霊長類動物、リスザルにお

ける日周期時間調節系に対する効果」,Am.J.Physiol.,249巻,R274-R280頁(1985)]で見いだされる光りに対する位相応答曲線は、弱い「1型」のリセットパターンであり、これは一般に、低い振幅であり(1から3時間のみが最大の位相シフト)、曲線の進みと遅れ部分との間に鋭い「区切り点(ブレイクポイント)」を有さない。1型リセットでは、位相のみに関して説明することができる。

したがって、明るい光りおよび暗闇のスケジュール化エピソードに応答するヒトにおける0型リセットの上記の経験的知見は、本主題の知識およびいずれの当業者によってもアブリオリに予測することはできなかった。この情報により、本明細書に記載している多くの有用な適用法が可能になる。

第11図では、明るい光りパルスを適用するタイミングの日周期位相シフトに対する効果を説明している。第11図は、2つの時間軸をそれぞれを重ね合わせたものから構成される。上部の時間軸は、ECP₁と命名される302における内生の日周期ペースメーカー最小(内生の日周期位相最小)の位置によって決定する。下部の時間軸は、304で示される、午前6:00の時間を内生日周期位相最小に関連付けたような標準的な1日24時間を意味する。プロットしたポイントは、既述した「日周期位相および振幅リセット能の評価方法」を繰り返し使用して得られた実験結果である。0位相の変化線310の上部にあるデータ点は、位相の進みを示す。0位相の変化線310の下部にあるデータ点は、明るい光りを適用した後に測定される位相の遅れを示す。これら実験のそれぞれにおける独立変数は、存在する内生の日周期ペースメーカーサイクルでは、明るい光りパルスが始まった時間である。

第11図におけるデータ点の分布は、ディープ日周期ペースメーカーの最小の周りの個々の感受性の間隔が存在することを示している。一般に、306で示されるポイントは、位相の進みを表しており、308で示されるポイントは一般に、位相の遅れを表している。異なる実験におけるパルス開始の比較的小さな位相分離、および共に接近した開始時間における得られた位相変化は、光りパルスの注意深い時間調節(タイミング)が必要であることを強調するものである。内生の日周期位相最小の前後における明るい光りパルスの適用により、312で示されるようなより適切な位相の遅れが得られる。

第11図で見いだされるような結果は、既述した「位相応答曲線(PRC)」と矛盾がなく、低級動物の「主観的な夜(subjective night)」では、概して正確であることを示している。しかし、初期のPRCは暗闇および普通の室内光のエピソードのタイミングの重要性を考慮に入れていなかった。

残念ながら、二次元PRCは、明るい光りパルスの適用に関連した暗闇(休憩)のエピソードのスケジュール化

の重要性を考慮することができない。第14図は、暗闇のエピソードをどのように正しく変更すれば、日周期位相、特に0である最も大きな感受性(すなわち、区切り点)の変化をより良く制御できるかを説明するものである。

本発明の明るい光りパルスの適用は、多くの異なるタイプの市販されているランプ、たとえば普通の蛍光灯を使用することによって行うことができる。明および暗感受性機能は殆どの可視スペクトル領域をカバーしているので、適切な視覚感受性機能の範囲で光束が十分に大きければ、殆どの「白」光および多くの光りの単色バンドを効果的に使用することができるようである。

本発明者らの多くの研究では、UV光線などの太陽光線を最小限に抑えたビタライト蛍光源[Duro Test Corp.]を使用した。しかし、他の試験では、市販されている寒い白色蛍光源も使用したが、同一の照射レベルでは効果において相違は認められなかった。蛍光ランプは、第1に経済的な理由から、白熱灯から選択した。既述したように、ヒト視覚感受性機能を反映すると評価されるルクスまたはフットキャンドルなどで測定されるような適当な光り強度では、特定のランプに優劣を付ける理由は存在しなかった。

明るい光りは、適当な光学照射を提供するあらゆる手段によって与えることができるが、使用者の心安さと実用性を考慮することを薦める。本発明の好ましい態様を実施するために望ましい光り強度7,000-12,000ルクス(平均すると約9,500ルクス)を達成するためには、やはり部屋の天井(または壁など)全体を蛍光光線取り付け器具で覆わなければならない。携帯用ゴーグルまたはヘルメットまたは他の適用物など、他の装置も利用することができる。このような装置については、以下でより詳細に説明する。必要なことは、適切に選んだパルスを持続させる間、網膜を明るい光りに暴露させることのみである。当然ながら、被検者は、光りを直接見つめる必要はない。被検者は、適当な期間適当な強度の光りによって効果的に取り巻かれれば十分である。

D.明るい光りパルスの適用はそれ単独で急速な位相変更の原因となり得るが、明るい光りパルスに関して暗闇(休憩)エピソードを時間的調節(タイミング)することも深遠な効果を有している。それと共に、明るい光りパルスおよび暗闇期間のスケジュールにより、位相変更の効能を最大限にすることができる。

本発明の基礎を形作るために行った試験の経験的結果について最も予想外であったことの1つは、特定の位相において明るい光り刺激に対応して顕在化される位相シフトを測定する上で、暗闇/睡眠が重要であるということである。第13図の上部パネルは、1日暗闇/睡眠エピソードの終点直前において、ECP温度最小がその正常な位置で起こっている被検者の説明である。連続して3日間、毎朝明るい光りを照射することで、ECP温度最小の

位相が小さく進み、結果的に、それは被検者のいつもの起床時間の2.0時間前に起こった。

しかし、第13図の下部パネルで示されるように、暗闇／睡眠の1日エピソードの位相の進みに伴う相対的位相位置と同じ位置で光りを1日照射することにより、同じ期間で日周期位相位置の位相が顕著に進んだ。このことは、光りによって誘導される位相シフトの大きさを測定する上で暗闇／睡眠のタイミングの重要性を物語るものである。したがって、暗闇／睡眠の1日エピソードのタイミングのスケジュールは、特定の位相の投与における刺激への応答性の大きさ以上の支配効果のために、本発明を成功裏に実施する上での重要な因子である。植物および動物の試験結果からは、睡眠または暗闇のシフトにはおそらく照射計画の変化に対応して日周期位相位置をシフトさせる必要がないであろうと結論されていたので、明るい光りへの応答性の大きさに対する暗闇／睡眠のスケジュールの上記支配効果は、当業者によって従来予測されていた事項とは反対である〔レウエイ (A.J. Lewy) らの「ヒトのメラトニン産生に対する明るい光りの即時および遅延効果：「夜明け」および「夕暮れ」のシフト、ほのかな光りメラトニン出現 (DLMD) のシフト」, *Annals NY Acad. Sci.*, 253-259頁, (1985) を参照〕。

第14図は、明るい光りに対応する位相シフトを測定するには、明るい光り投与の日周期位相に関係なく、暗闇／睡眠のタイミングが全体的に重要であることを説明するものである。顕在化された応答を、暗闇／睡眠エピソードの終点とECP温度最小との間隔についてプロットする。第11図および第14図を一緒に考え合わせると、明るい光り、普通の室内照射、および暗闇からなるスケジュールに対するヒト位相のリセット能の適切な説明が得られ、ここに、達成された位相シフトに基づき、これら2つの図面に対応するデータポイントを同定することができる。所望の位相シフトを誘導するための好ましいスケジュールは、以下の標題「経験的根拠を用いた位相および振幅の変更法」の項で説明しているように、これら2つの図面から得ることができる。

E. 絶対的暗闇／睡眠のタイミングは、明るい光りの刺激を同一の日周期位相で投与した場合でさえ、ヒトにおいて明るい光りに対応する位相の方向性を決定することができる。

第15図の上2つのパネルは、第13図で説明し、上記D項に記載しているように、明るい光りに応答する日周期位相リセットに対する暗闇／睡眠の位置の、異なる被検者における同一タイプの大きさ支配効果を説明するものである。

しかし、第15図の3番目のパネルは、暗闇／睡眠エピソードのタイミングを毎日の明るい光り暴露の前にでなく、その直後に行うようスケジュールした場合、同一の相対的位相位置に、前の光り暴露によって得られた位相

の進みでなく、実質的位相の遅れシフトが顕在化される。Lewyおよび他の研究者は、光りに対する日周期タイミング系の生理学的応答は、光り強度が松果体からのメラトニンホルモンの分泌を抑制するのに要求される「閾値」強度（約2,500ルクス）を越えた場合にのみ起こると、仮説を立てていたもので、暗闇／睡眠のスケジュールと普通の室内光照射スケジュールとを対比する上記の効果は、当業者によって初期に予測されていたものとは明らかに対照的である〔S. DaanおよびA.J. Lewyの「昼光への暴露計画：子午線を越えた飛行後における「ジェット・ラグ」を減少させるための強力な計画」, *Psychopharmacol. Bulletin*, 20巻, 566-568頁, 1984〕。このような初期の仮説によれば、閾値レベル以下の光り強度（全暗闇または100-300ルクス強度の室内普通光）の暴露は、両者共に、メラトニン産生を抑制するのに必要とされる2,500ルクスを越えた明るい光りと比較して、効率的でなかった。

F. ディープ日周期ペースメーカーの位相ばかりでなく、振幅も、明るい光りパルス適用によって影響を受ける。

第1のパルスまたは連続したパルスを用いて振幅を減少させることによって、位相シフトにおける以後のパルスの効果が増強される。極端な場合、振幅を0に減少させれば、即座に以後のパルスがディープ日周期ペースメーカーを規定前の位相にリセットする。本明細書に記載の方法の発展として、本発明者らは、「一定の手順法」によって測定される内生の温度リズムの振幅は内生日周期ペースメーカーの出力の振幅の有用なマーカーとして役立つことを発見した。

第7図のパネルDに示している年配の被検者の1人は、40時間内生日周期位相 (ECP) の算定時にコア体温を記録し、検出され得る日周期変数がならん存在しないことを確かめた。同様に、コルチゾール分泌により、律動性 (rhythmicity) の証拠がないことが分かった。

その被検者の一定の手順法の温度記録に日周期変数の無いことが日周期ペースメーカーの減少した出力を反映したものであるか否かを確かめるため、本発明者らは、時間一単離環境の記録の追跡調査を6週間行い、最初の知見を確認し、24時間よりも短い、または長い活動-休憩サイクル期間（それぞれ約22および27時間）（第16図）をもって被検者が自由継続するという特徴的なパターンを見いだした。ベット休憩エピソードを集めた分析は、23.7時間の期間における内生日周期オシレーター（振動器）の弱い出力の存在性を示唆しており、これはさらに、その被検者の最終的な一定手順期における低い振幅温度振動の存在によって支持されたが、ベット休憩エピソードの期間はそのサイクルの位相とは一貫して関連しておらず、また温度の非パラメーター性スペクトル分析はその期間または他のあらゆる期間で顕著なピークを示さなかった（第17図）。

ECP評価のスクリーニング時において温度サイクルの振幅が顕著に減少されたこの被検者における極めて異常な自由継続する活動-休憩サイクルのパターンは、その被検者の場合、内生日周期オシレーターが平均被検者と比較して出力の点で実質的に減退していることを示すものである。そうでなければ、最初の22、次いで27時間の非同期時におけるその被検者の進んでいない活動-休憩サイクル期間〔若い健康人では認められない活動-休憩サイクル期 (R.Weaver, T The circadian System of Man, スプリングーベルラッグ, ニューヨーク (1979) を参照のこと)〕は、内生の日周期オシレーターのおそらくは24時間付近の出力によって同期に捕獲されていたであろう。したがって、ECPプロトコールにおける体温サイクルの振幅は日周期ペースメーカーの出力の振幅を正確に算定するものである。

コア体温パターンは内生日周期ペースメーカーを反映するという本発明者らの仮説を確認したことで、温度サイクルの内生成分の振幅を変化させる介入手段は日周期ペースメーカーの出力を良好に変更することができると結論された。このようにして本発明者らが開発した位相および振幅のリセット評価法により、日周期ペースメーカーの振幅および位相に対する特定の介入手段の効果を評価することができる。

本発明者らは、振幅変更のためにこの方法を発展させる上で、幾つかの一般的原理を学習した。最初に、特定の照射計画では、内生日周期ペースメーカーを減少させることができ、ある実験では、0と区別し得ない程のレベルにまで振幅を減少させた。このような日周期振幅の減少は、種々の日周期制御化変数の範囲の減少に伴われるのであり、日周期の温度サイクルの谷に関連する体力および認識力の減退を予防するのに特に有用である。さらに、このような振幅の減少により、光り照射スケジュールを操ることによって日周期位相の急速なシフトが可能となり、そして既述のように、比較的低い振幅の人間は交替勤務労働者の障害にとってより適切であると、Reinbergによって報告されている。同様に、特定の光り照射計画により、内生の日周期ペースメーカーの振幅（これは、日中のより増大した覚醒の催促およびより深い夜の眠りを利用すべきものである）を増大させることができる。

したがって、本発明が部分的に基礎としているデータは、日周期系に対する光りの効果は二元性である（すなわち、2,500ルクスなどの特定の閾値以上の光り強度に依存している）という、従来示唆されていたような意見に反駁するものである。それ以外では継続的な暗闇で生存している生物を用いて行った、手短な光りパルス実験を基礎として得られた伝統的な「位相応答曲線」は、光り-暗闇サイクルに対するヒトの位相リセット応答性の一部分の説明でしかない。

本発明は、光りによってヒトにおける日周期位相をリ

セットするより有用な記載を用いるものである。この記載には、等級応答の同期の加重が必要である。すなわち、特定の光り-暗闇スケジュールに対する日周期系の応答は、そのスケジュール内の光り強度のすべての変化の蓄積効果に左右され、重要な効果を示す強度変化の範囲は特定の閾値（たとえば2,500ルクス）を越えたそれらの変化に限定されず、0光り強度（すなわち暗闇）から100,000ルクス（たとえば真昼の太陽の光り強度）以上で起こる光り強度変化の等級範囲が包含される。

これらの知見は、幾つかの臨床的な介入試験によって確認され、急性ジェットラグおよび睡眠障害の処置における上記原理の実用的使用を証明するものである。日周期機能の年令関連変化の処置、および交代勤務労働者に通常要求される一時的調節の簡便化における上記原理の利用性も証明される。

4.経験的根拠に基づいた位相および振幅を変化させる方法

本発明による変化方法は、明るい光が内生の日周期ペースメーカーに対して直接的な作用を有すること、および明るい光の作用は暗闇（休養）期間を適当に割り当てることにより顕著に高められるという観察を前提としている。さらに、光のパルスと暗闇期間を適切に用いることにより、振幅を0に下げるところまでも内生の日周期ペースメーカーの振幅をコントロールすることができ、そうすることにより引き続く光のパルスが内生の日周期ペースメーカーを所望の位相に即座にリセットすることができる。

光のパルスの適用および暗闇（休養）期間のタイミングに基づく日周期のシフト方法の好ましい態様をまず記載する。ついで、これらの方法を特定の仕事スケジュール、旅行スケジュールおよび日周期関連疾患に応用することが提供される。最後に、深い日周期ペースメーカーの振幅を変化させる方法を説明する。

位相および振幅を変化させるために経験的に導かれた手順は所定の環境の特定の個人に対しては最適であるが、経験的に導かれた療法の一つは不都合であるかもしれない。それゆえ、コンピューターに基づくモデルが開発されており、これによれば同じ効果を有するような光暴露の別の照射量、別のタイミングおよび別の持続時間を用いた種々の別のスケジュールを調整することが可能である。コンピューターモデルの理論的基礎は下記セクション5に記載してあり、さらに、このモデルを用いた位相および振幅を変化させる方法は下記セクション6に記載してある。

それゆえ、本セクション（セクション4）の残りの部分は、現在利用することのできる経験的データから直接導かれた、日周期の位相および振幅を変化させるための手順の詳細な記載に関するものである。

a.実験的に得られたデータを用いた日周期位相の遅延

日周期位相を遅らせることは、西行きジェット旅客

10

20

30

40

50

者、遅い時間の方へずれて交替しなければならない（すなわち時計回り交替）交替勤務労働者、および睡眠相が有害なほど早まった被検者（すなわち、早期睡眠相症候群（Advanced Sleep Phase Syndrome）であり、これは年配の人に典型的な疾患であるが、これに限られない。）に対して望ましい。

2～11.5時間の位相の遅延は、明るい光と暗闇期のタイミングに特別の注意を払い、照明スケジュールを適切に構築することにより2～3日の期間で達成することができる。

照明スケジュールの設計を最善にするために、被処理者の初期の日周期を知る必要がある。このことは、一定手順（Constant Routine）として知られる上記態様により最も良く達成される。しかしながら、本明細書に開示されている（第3図、第4図、第5図および第6図）ような、あるいは文献に一般に記載されているような基準位相データの主要部と比較することにより、そのような位相を推論することもたいへんの場合が可能である。

所望の位相から初期位相を差し引くことにより、所望の位相シフトの大きさおよび方向が決定される。ついで、第11図の内挿を行うことにより、明るい光のバルスの照射を開始する最適時間が決定される。この明るい光バルスは、好ましい態様においては持続時間が約5時間であり、照射量は約7,000～12,000ルクスである。この5時間のバルスの前後約15分間に半分の強度の光を照射してもよい。

第14図の内挿を行うことにより、暗闇（睡眠）バルスの最適のタイミングが決定される。この暗闇バルスは、好ましい態様においては約6時間から9時間持続させる。実質的にすべての光から目の網膜を適当に遮へいしなければならない。このことは、個人を暗室中に置くことができる。本発明の方法の好ましい態様においては、室内のすべての人工の室内用光源（たとえば、電灯や他の光源、ガスランプまたは火災ランプ、テレビなど）のスイッチを切り、また消灯カーテン、不透明なブラインドまたは他の適当な遮へい手段を用いて天然または人工の室外光のすべての光源（たとえば、開かれた窓、天窗または他の入光方法により室内に入ってくる日光や街灯）を部屋から遮へいしなければならない。予定された暗闇期間に個人がそのような暗室におれない場合は、可視光の90～95%を有効に吸収するゴーグルを着用するか、または同様の光吸収能を有するコンタクトレンズを着装してもよい。

上記に特定しない時間には、被処理者は通常の室内光強度（約100～500ルクス）の光に暴露されていなければならない。

この光照射スケジュールは、好ましい態様においては3日間繰り返す。この療法を完了すれば所望の位相シフトが達成されるであろう。その療法に対する個人の位相

または振幅リセット能を評価する必要があるときは、第二の一定手順を行うことができる。

第18図は、明るい光を適用することが、活動－休息サイクルを単に操作するのに比べていかに迅速に日周期ペースメーカーの位相遅延シフトを促進するかを示すラスタダイアグラムである。第18図は、横の時間軸の情報が、たとえば5日目は5日目と6日目の両方の情報を含んでいるラスタダイアグラムである。同様に、6日目の時間軸は6日目と7日目の両方についての情報を含んでいる。従って、522および524（第18図参照）で示した時間は、実際に同じ実験時間である。第18図において中空棒は覚醒期間を示しており、中実棒は強制的にベッドに休んでいた期間を示している。

被験者を、その活動－休息サイクルにおいて位相遅延が蓄積的に繰り返されるスケジュールに置いた。これらの遅延のいずれかの間に、明るい光バルスに基づく日周期位相遅延の効果を決定するために明るい光バルスを適用した。この位相遅延は、上記位相リセット能評価方法を用いて測定した。

第一の一定手順は、時間502の前に開始した（第18図）。この一定手順の間に、深い日周期ペースメーカーの谷が時間512で起こるように決定した（5日目）。6日目～9日目には、被験者を24時間活動－休息サイクルに同調させた。時間504に深い日周期ペースメーカーの第二の一定手順を行った。時間514（10日目）に示されているように、深い日周期ペースメーカーの谷はわずかに0.9時間位相遅延したが、これは同様の環境のもとでの先の結果と一致することから考えて統計的に意味のないことである。

11日目には、被験者の活動－休息サイクルは6時間遅延した。この遅延は11日目から14日目まで強制された。6日目～9日目とは異なり、12日目～14日目の間は、526に示すように（第18図）被験者は5.5時間の明るい光を3夜連続で暴露された。14日目には、第三の一定手順を行った。深い日周期ペースメーカーの谷は、15日目の時間516で示される時間に起こることが決定された。時間514（10日目）と時間516（15日目）との間の位相遅延は、統計的に有為な7.1時間であった。このことは、明るい光バルスを連夜照射することにより、自由継続（free-running）位相遅延や活動－休息サイクルの操作によっては説明不可能な大きさまで深い日周期ペースメーカーの位相が劇的にシフトしたことを示している。

実験の15日目～25日目は、基本的に5日目～15日目の手順を繰り返す。16日目の強制された活動－休息サイクルにおける7時間の遅延により、深い日周期ペースメーカーにおけるわずか1.9時間という統計的に無意味な位相遅延が引き起こされた。この深い日周期ペースメーカーの位相遅延は、深い日周期ペースメーカーの谷に起こる相対的時間として時間516（15日目）および時間518（20日目）で示してある。

20日目に活動-休息サイクルをさらに7.5時間シフトさせた後、21日目～23日目に5.5時間の持続時間の明るい光のパルスを用いた。統計的に有意な9.9時間という深い日周期ペースメーカーの位相シフトを、深い日周期ペースメーカーの谷の相対的時間として時間518(20日目)および時間520(24/25日目)で示してある。

要約すると、第18図は、明るい光のパルスの適用に回答した深い日周期ペースメーカーの位相シフト(マイナス7.1時間およびマイナス9.9時間)は、自由継続位相遅延または活動-休息サイクルの操作のいずれかで説明されるもの(2時間未満)に比べてはるかに大きいことをグラフで示している。

第19図は、本発明による明るい光のパルスの位相シフト能を、子午線を越える旅行者に有効に適用したことを示すものである。第19図に示したA、B、CおよびDの文字は、第18図でそのように表示した区間に対応する。区間A(5日目～10日目)の間は、被検者の内生の日周期ペースメーカーはニューヨークからオマハに向かう旅行と同等の旅行に有効に適合される。というのは、該ペースメーカーの固有の期間は24時間よりも長くなり、それゆえ該ペースメーカーの自然の傾向性として遅い時間へずれることになるからである。

区間B(10日目～15日目)の間は、3夜連続で適用された明るい光のパルスにより引き起こされた一層劇的な位相シフトにより、旅行者の内生の日周期ペースメーカーがオマハからオークランドへの旅行と同等の量適合される。

一旦ニュージーランドに着いたら、区間C(15日目～20日目)の間に内生の日周期ペースメーカーは再び遅い時間へずれるので、被検者の内生の日周期ペースメーカーはシドニー時間に有効に適合される。それゆえ、区間D(20日目～25日目)においては、明るい光のパルスの3日間の適用による位相シフトの促進により、被検者の内生の日周期ペースメーカーはオーストラリアからロンドンへの旅行に有効に適合される。

これらの劇的な位相シフトが達成される比較的短い時間は、発明の背景において記載したように、位相シフトがない場合における過剰の睡眠(欠乏した睡眠を補償するためのもの)が終わる時点と有利にも一致して症候の軽減をもたらす。それゆえ、本発明による内生の日周期ペースメーカー位相のシフト方法により、子午線を越える旅行者に対して種々のシナリオで実行可能な処置方法を提供することが可能となる。本発明による内生の日周期ペースメーカー位相のシフト方法はまた、種々の交替勤務スケジュールまたはその他の異常な(昼行性動物の観点からみて)勤務スケジュールにある交替勤務労働者に対して実行可能な処置が可能となる。たとえば、第18図は、西行き旅行者のみならず、昼間交替勤務もしくは準夜勤交替勤務から夜勤勤務に移行する場合の産業労働者に必要とされる睡眠-覚醒サイクルのタイミングの遅

い方へのシフトをも擬態するものである。第18図の場合において、強制的暗闇(おそらく睡眠)期間中に維持されるようにECP最小値が一層有利に選択されるのがわかる。上記のように、ECP最小値を睡眠期間中に起こるように時間を合わせると、睡眠は一層効率的になり、また起きている間の活動は一層生産的になる傾向がある。

(1) 第20図は二重ラスタ方式でプロットしたスケジュールを表したものであり、約3時間の遅延シフトを達成するのに最適に適している。そのような遅延は、ニューヨークからサンフランシスコへの飛行旅行者に典型的に必要とされるものである。このスケジュールは、日周期振幅にはほとんど影響を与えることなく日周期位相をリセットする(すなわち、タイプ1リセット)プロトコルを利用するものである。第一の中実棒は、個人の習慣的な睡眠/暗闇期間(一般に23:30から07:30に起こる)を表している。次の日(旅行の1日前であってよい)、就寝時間と覚醒時間は1時間遅くなり、該睡眠/暗闇期間の直前に約4～5時間の明るい光(少なくとも7,000～12,000ルクス)を照射する。その次の日(旅行の当日であってよい)、就寝時間と覚醒時間はさらに1時間半遅くなり、約5～6時間の明るい光を睡眠の直前に照射する。もし都合がよければ、この明るい光は旅行中に飛行機で飛行中に照射してよい。このことは、ニューヨークからサンフランシスコへのノンストップ飛行の機中の晩には極めて適している。さらに位相遅延シフトが必要な場合は、このスケジュールを継続することができる。しかしながら、一層正確なシフトが臨まれる場合には、タイプ0(振幅減衰)位相リセットが一層速いであろう。

(2) 東行き旅行者(たとえばシアトルからバリへ)または準夜勤交替から夜勤交替に移行する交替勤務労働者は、旅行者が東洋から西洋世界の多くの地域に旅行するときや、産業労働者が日勤から夜勤に交替しなければならないときに、彼等の睡眠-覚醒サイクルをほぼ完全に逆にすること(10～12時間の遅延または10～12時間早めることが必要なシフト)がしばしば必要となる。必要なシフトが10時間かまたはそれ以上必要なときは、タイプ1のリセットでは該シフトが完了するまで1～2週間必要となるので、このタイプ1のリセットによって行うことは実際上不可能である。それゆえ、最良の方法は、光の暴露を最小の日周期温度の中央に行い、産業労働者のスケジュールまたは新しい時間帯に関して最も都合よくするように睡眠/暗闇のタイミングを合わせることである。睡眠に使用する部屋は暗くて環境もしくは人工の光源から遮へいされていなければならないことを強調しておく必要がある。

ヒトの日周期位相をリセットするための本発明方法の潜在的な臨床的有用性は、第7図のパネルBにおいて、年齢が進むにつれて起こる日周期ペースメーカーの位相進行の極端な例である年配被検者のケーススタディの追

10

20

30

40

50

助調査において証明されている。第7図のパネルBは、健康な66歳の女性の基準線と一定の日常温度データ（実線）の比較である。これらのデータを、同じプロトコール下の29人の若い正常な被験者から収集した基準（ \pm S.E.M.、垂直けばマーク）温度データの上に重ね合わせる。正常なコントロールから得られたデータを、名目上の基準就寝時間を24:00として平均する。黒い棒は、規則的な時間に予定された彼女の就寝休息期間を表す。けば棒は、位相および振幅の一定の日常算定を表す。円で囲んだ十字記号は、適合した内生温度リズムの最小値を示す。この場合のECP最小値は11:35p.m.に起こっており、基準データに基づいて期待されるものよりも約5時間早く起こっていることに注意すべきである。しかしながら、この位相シフトは、遮へい効果のために一定手順の前の夜の間は明らかでない。同様にコルチソル分泌のリズムも、一定手順の間は位相が早くなった。彼女の著しく早くなった位相は、このプロトコールをその後2回繰り返すことにより確認された。この状態は、年配者にしばしば見受けられる早い就寝および覚醒時間を伴うことがしばしばある。

第21図は、この女性被験者に明るい室内光を晩に暴露することにより、彼女の休息-活動サイクルは固定したまま、日周期ペースメーカーがリセットされることを示す制御研究である。図中の記号については、上記と同様に、けば棒は外来モニタリングの間の就寝休息期間を示す。パネルA（左上）は、通常の室内光の暴露を含む同調化スケジュールの前後におけるECP評価によれば、内生の日周期ペースメーカーの移行は有為でないことが示唆されることを示している。パネルB（右上）は、制御研究の間の体温の谷のラスタープロットである。点刻のついた横棒は、体温が基準線同調化平均を下回った特定の時間を強調したものである。実験室で通常の室内光に暴露する間に位相シフトが起こっていないことに注意すべきである。パネルC（左下）は、パネルAと同様に同調化スケジュールの前後におけるECP評価を示すものであるが、明るい室内光を晩に暴露する介入刺激を含んでおり、日周期ペースメーカーの5.7時間の位相遅延シフトを示している。記号はパネルAにおける場合と同様である。被験者は7日間、毎日19:40から23:40の間に明るい室内光（7,000~12,000ルクス）の暴露を受けた。この各4時間の暴露の前後15分間に中位レベルの光（3,000~6,000ルクス）の暴露を行った。パネルD（右下）は、この介入研究の前および間における体温の谷のラスタープロットを示しており、パネルCで示された位相遅延シフトの大きさが確認された。

この明らかな位相シフトは、日周期ペースメーカーの他のマーカーである血清コルチソルのリズムにおける同様のシフトにより確認された（第21図）。明るい室内光の介入の前後におけるコルチソル分泌パターンを整列させるために、横の時間軸を6時間シフトさせた。血液試

料の採取は、該介入の直前直後に行う一定手順の間に被験者が通常の室内光（50~250ルクス）の中にいる間に行った。介入後のパターン（白丸および破線）を介入前の軸（実線軸）に沿って6時間移動させ、そうすることにより2つの波形を整列させた。このプロットは、パターンの形状は該介入により変化しなかったが位相は約6時間遅延したことを示している。

b.実験的に得られたデータを用いた日周期の位相の進み
日周期の位相を進めることは、東行きジェット旅行者、早い時間の方へずれて交替しなければならない（すなわち、時計の針と逆回り交替）交替勤務労働者、および睡眠相が有害なほど遅くなった被験者（すなわち、遅延睡眠相症候群（Delayed Sleep Phase Syndrome）であり、これは年少者に典型的な被験者であるが、これに限られない）に対して望ましい。

2~11.5時間の位相の進みは、明るい光と暗闇のタイミングに特別の注意を払い、適当に照明スケジュールを立てることにより2~3日の期間で達成される。

照明スケジュールを最適に設計するために、被処理者の初期の日周期の位相を知る必要がある。このことは、一定手順として知られる上記態様により最も良く達成される。しかしながら、本明細書に開示されているような、あるいは文献に一般に記載されているような基準位相データの主要部と比較することにより、そのような位相を推論することがほとんどの場合に可能である。

所望の位相から初期の位相を差し引くことにより、所望の位相シフトの大きさおよび方向が決定される。次いで、第11図の内挿により、明るい光のパルスの照射を開始する最適時間が決定される。この明るい光のパルスは、好ましい態様においては持続時間が約5時間であり、照射量が約7,000~12,000ルクスである。この5時間のパルスの前後約15分間に半分の強度の光を照射してもよい。

第14図の内挿により、暗闇（睡眠）パルスを開始する最適時間が決定される。この暗闇パルスは、好ましい態様においては約6時間から9時間持続する。すべての光から目の網膜を適当に遮蔽しなければならない。

上記に特定しない時間には、被処理者は通常の室内光強度（約100~500ルクス）の光に暴露されていなければならない。

この照明スケジュールは、好ましい態様においては3日間繰り返される。この療法を完了すれば、所望の位相シフトが達成されるであろう。

第1図には、シアトルからロンドンまでの旅行と等価の東行き旅行について、この技術を用いて進められた個々に存在する位相の例を示す。ECP温度最小午前8:00

（これはこの場合の最初の一定手順によって決定されるかまたは第5図の基準データを用いて若者の伝統的な覚醒時間約午前9:30から推測することができる）よりも約1.5時間前の午前6:30に充分に明るい光（7,000~12,000

ルクスの)の5時間暴露を開始した(充分に明るい光の5時間暴露の前後15分の3,000~6,000ルクスの過渡期を含む)。個々の毎日の睡眠エピソードを、あたかもシアトルからロンドンまで旅行したかのように、彼の大体の習慣的な就寝/暗闇時間午前2:30、および彼の大体の習慣的な覚醒/光時間約午前9:30を、8時間早い午後5:30から午前1:30まで生じるように平行に再計画した。続くECP評価は、彼の温度最小が8時間位相シフトしたことを示した。これと同一型の光/暗闇の照明スケジュールを、夜に労働して午前中眠ることを必要とするスケジュールから夜に眠って昼勤の間労働することを必要とするスケジュールに交替する、位相が進む交替勤務工場労働者にも使用することができる。交替勤務労働スケジュールを交替することによって必要とされる睡眠スケジュールにおけるこのような変化について、彼らが交替勤務の交替が時計回りの方向または時計の針と逆回りの方向のいずれに交替しようとも、昼勤の最後の4~5時間(約午前11:00から午後4:00まで)の間、交替勤務労働者を職場で明るい光に暴露すると、顕著に、該スケジュールに対する彼らの順応性を高め、日中の敏捷さ、能率および行動を高め、家庭での睡眠を改善し、仕事中の事故の傾向を減少させることもある。交替勤務労働者を交替するのに使用することができる光暴露の正確なタイミングは、彼らの労働スケジュール、労働条件(例えば、仕事に屋外の光に暴露する量)、平均年齢ならびに通勤および帰宅中に暴露する自然の光の量に依存するであろう。当技術分野における当業者は、第11図および第14図の情報を引用し、必要であれば、関連する従業員にとって最も適切な範例を示すことができる。以下に記述する数学的模式を用いることができる。他のストラテジー(strategy)は、ちょうどシフト変化の過渡期前に明るい光に暴露した時間に対する交替勤務労働者の日周期の振幅を減少させることができ、したがって、彼らの順応性を助長することができる。

第23図は、第18図のラスターダイアグラムと同様のラスターダイアグラムである。しかしながら、第23図は、位相の遅れだけではなく位相の進みも含んでいる。

第18図における場合、中空棒は眠らない時間を示し、中実棒は強制的にベッドで休んでいた時期を示している。時間552、554、556、558、560、562および564では、各々、556、568、570、572、574、576、および578での内生の日周期ペースメーカー最小の生起時間を決定するために、一定手順を始めた。この研究室試験における種々の点で、580、582、584、586、および588で示したように、5時間の明るい光のバルスを3日連続で同時に照射した。

明るい光のバルスの照射のタイミングおよび暗闇期のタイミングは、制御可能な位相の進みまたは遅れを引き起こすように位相を変化させた。

区間Aの間に、被検者を暗闇および光の24時間サイク

ルに慣らした。この慣らしている期間に、ECP位相が566から568までの0.8時間だけ進むことがわかる。(ヒト被検者にとって、24時間以下の固有の期間 γ_x を表示することは一般的でない。)区間BおよびCの間に、各々580および582で示されるように、明るい光のバルスを3日連続で適用した。第23図は、明るい光のバルスの群580および582が各々ECP温度最小568および570の後で実質的に生じることを明確に示している。これらの明るい光のバルスのタイミングの結果、暗闇開始が約8時間だけ進むとともに、各々、8.2時間および7.0時間のECP位相の進みが観察された。3日連続で5時間ずつの明るい光のバルスの群を584、586および588で示されるように強制した。これらの3つの明るい光のバルスの群は、実質的に、572、574および576でECP最小前であるように時間を定めた。これらの明るい光のバルスのタイミングは、区間D、EおよびFにおける強制的な暗闇期の右方向へのシフトによって示される位相の遅れと共に、各々、3.0時間、5.4時間および4.5時間の位相の遅れを引き起こした。

第24図に関して、第23図に記録されている研究室実験は、大陸間寸法の子午線横断旅行をシミュレーションしていると考えられる。第23図に示した区間B、C、D、EおよびFは、第24図に示した旅行日程の旅行者によって都合よく体験されるシミュレートした位相シフトに対応する。区間BおよびCに示された8.2時間および7.0時間の位相の進みは、ボストンからナイロビまで、次いでナイロビからオークランドまで旅行するヒトに対する理想的な調整であろう。同様に、3.0時間、5.4時間、および4.5時間の位相の遅れは、オークランドからベキンまで、次いでモスクワおよびグリーンランドまで旅行するヒトを調整させる。

真昼間にECP温度最小を体験することは一般的に望ましくないと認められるべきであるが(第23図の全てのECP最小値の場合である)、そして、多くの旅行者が、正確に示されたように明るい光および暗闇のバルスに彼ら自体を暴露することは実用的ではないが、ECP温度最小をシフトする明るい光および強制的な暗闇のバルスの有効性は明確に示される。おそらく能率的ではないけれども、より実用的である光/暗闇療法の変形は、本明細書の残り部分に示される原理の理解によってより明確になるであろう。経験的に導かれた位相応答曲線または数学的模式によって、最も効果的な実用的な光/暗闇療法を、前に定義した暗闇および普通の室内照明のエピソードのスケジュール内に適合するように設計してよい。

例証するために、(1)3時間遅延シフト、および(2)10時間遅延シフトを助長する照明スケジュールの例を挙げる。経験に基づく最適化および実用的な利益について検討した。

第25図は、二重ラスターフォーマットにおいてプロットされたスケジュールを表しており、約3時間のシフト

10

20

30

40

50

の進みを達成するのに最も適切である。このような進みは、例えばサン・フランシスコからニュー・ヨークまで飛行する旅行者に典型的に必要とされるであろう。このスケジュールは、日周期の振幅にあまり影響しない日周期の位相を再設置するプロトコルを利用する（すなわち、タイプ1再設置）。最初の中実棒は個々の習慣的な睡眠エピソードを表す（典型的には、21:30から7:30までに生じる）。旅行前の日であってもよい翌日に、就寝時間および覚醒時間を1時間早く進め、覚醒と同時に明るい光（少なくとも7,000～12,000ルクス）で約4～5時間照射される。旅行の日であってもよい次の日に、就寝時間および覚醒時間をさらに1時間半早く進め、覚醒と同時に明るい光で約5～6時間照射される。もしも好都合であれば、途中で明るい光を照射することができた。これは、サン・フランシスコからニュー・ヨークまでの途中止まらない毎朝の飛行において飛行機内で明るい光を照射するならば理想的であろう。このような光の暴露は、明るい光のある旅客室を装備している特別装備の飛行機または以下に記述する携帯用ゴーグルによって生じることができる。

遅延型睡眠位相症候群（DSPS）を有する被検者の治療に、非常に類似のプロトコルを用いることができる。第26図の上部パネルには、睡眠開始時不眠症（sleep onset insomnia）および早朝の過剰日中睡眠（excessive daytime sleepiness）によって特徴付けられる睡眠スケジュール障害（sleep scheduling disorder）、DSPSを有する52才の婦人の内生の日周期の位相を示す。この被検者を朝の光で3回暴露して処置し、彼女の計画立てられた睡眠-覚醒サイクルの時間をシフトせずに、彼女の習慣的な睡眠時間を混乱させることなく彼女の日周期ペースメーカーが早い時間に位相を進めることができるかどうか測定した（プロトコルを第27図に示す）。明るい光に3回だけ暴露した後、彼女の日周期ペースメーカーは、彼女の年齢の婦人にとって正常な位置まで、ほぼ4時間だけ位相を進めることができ（第26図および第27図参照）、被検者-DSPS歴5年以上-は、彼女の職業を行うことができる能力を妨害していた衰弱症状からの緩解を直ちに報告した。

この研究を、以下の実施例の様にして実施に移した。第28図は、如何なる処置も行う前、東京からボストンに戻った（第29図）直後の旅行者からの一定手順の間に測定された体内時計の出力を示す。彼は、ボストン時間（第28図の下の方の水平軸）の約午後4:00に体温のサイクルの低い位置に達し（非常に眠く、行動力が最も低く、事故の危険性が最高である）、この間の彼の旅行スケジュールのラスタプロットである第30図に示すように、普通、彼は眠っている。ボストンに関して非常に不適当であるが、このような位相の誤った配列によって、興奮剤を使用せずにその地域の日中に起きたままであることが困難になり、睡眠薬を使用せずに夜眠ることが困難にな

る。代わりに、この旅行者を毎日3回明るい光のパルスに暴露し、彼の毎日の睡眠エピソードをボストン時間に再計画した。彼がボストンに戻った後3日間に、標準時間帯の逆転からの“ジェット機疲れ（jet lag）”による睡眠および日中の敏捷さへの影響が典型的に最悪の状態である場合、彼の体内時計は、代わりに完全に、治療によってリセットされ、彼の毎日の温度サイクルにおける最高点が谷であった所で生じた（第29図）。次に、彼は、興奮剤および睡眠薬なしで、その地域の日中に十分に敏捷さを感じ、夜に良く眠った。交替勤務労働者が夜勤に調節することを容易にするために、これと同じ方法を適用することができる。

c. 実験的データを用いた日周期の振幅の減少

日周期の振幅の減少は、より不安定な位置に日周期タイミングシステムを置くために望ましく、日周期の位相の変化を予想する場合に望ましい。この方法は、多くの標準時間帯を越える旅行者または労働時間が変化する交替勤務労働者にとって望ましい。日周期の振幅が十分に減少すると、日周期タイミングシステムは、対応して単一日の照明サイクルに敏感になる。したがって、環境的照明スケジュール（環境的に利用できる光に近いように設計された室内の明るい光暴露療法）に暴露される旅行者または労働者は、新しいスケジュールを行うやいなや、日周期の振幅の予備の減少によって非常に利益を得ることができる。

特別に時間を合わせた療法を用いて達成することができる振幅の減少範囲があり、これは、暗闇のエピソードおよび明るい光の暴露のエピソードの両方を最適に含む。計画された2日間の光暴露によって日周期の振幅を0まで効果的に減少することができる。

照明スケジュールを最適に設計するために、被処理者の初期の日周期の位相を知る必要がある。このことは、一定手順として知られる上記態様により最も良く達成される。しかしながら、本明細書に開示されているような、あるいは文献に一般に記載されているような基準位相データの主要部と比較することにより、そのような位相を推論することがほとんどの場合に可能である。

振幅の減少をもたらすための最適な照明スケジュールは、明るい光（約7,000～12,000ルクス）を約6時間、一定手順または基準データの実体化によって測定された内生の温度最小の時間の周囲に集中させるものである。理想的には、絶対的な暗闇（睡眠）の7～8時間エピソードを、暗闇エピソードの中間点が明るい光の暴露の中間点から180°（12時間）であるような位置に置くべきである。好ましくは、この療法を2日間繰り返す。

光または暗闇刺激のタイミングを僅かに変えると、振幅が部分的に減衰するであろうし、付随的に位相が変化することも多い。このスケジュールを実質的に変化させるかまたは反対にするならば、振幅が初めに表示値または準表示値（subnominal value）である場合、日周期の

振幅の増大を予想することができるであろう。第31図には、実際に測定したヒト対象体のコア体温を時間の関数として示した。時々始まる一定手順を受けた対象を1402および1408で示す。しかしながら、これら2つの一定手順の間に、1404および1406で示された明るい光エピソードを強制した。第2の一定手順の開始後、ほぼ0までの振幅の減少を1410で示す。時間1410の後、適合したコア体温変化によって測定した内生の日周期ペースメーカーの頂点から頂点までの振幅は、2〜3°Fから検知以下のレベルまで減少した。

d. 実験的データを用いた日周期の振幅の増大

日周期の振幅の増大は、すでに位相配列されているスケジュールを安定に従わせるかまたは従わせたいこれらの人々において望ましい。日周期の振幅の増大によって、日周期タイミングシステムは、不安に対して抵抗させる。このような振幅の増大は、夜のスケジュールに従わせたい純粋な夜勤労働者に有益であり、さらに週末には彼の社会生活を助長するようにスケジュールを変えるのに役立つ。同様に、振幅が増大した純粋な日勤労働者は、多少遅い週末の夜に良く耐えることができ、なおかつ、月曜日の早朝に働く準備をすることができる。したがって、家庭もしくは職場での器具を介して、または仕事に行く途中の携帯用装置によって増大した朝の光暴露が、毎日の敏捷さ、行動および記憶を改善するであろうと考えられ、これはコア体温サイクルとと共に変化することが知られている。[ザイスラー (Zeisler, C. A.)、ケネディ (Kennedy, W. A.)、アラン (Allan, J. S.)、"輸送業における日周期リズムと行動の減少"、プロシーディングス・オブ・ア・ワークショップ・オン・ジ・エフェクト・オブ・オートメーション・オン・オペレーター・パフォーマンス (Proceedings of a Workshop on the Effects of Automation on Operator Performance)、コブレンツ (Coblentz, A. M.) 編集、コミッション・デ・コミュノート・ヨーロピアン、プログラマ・ド・ルシエルシュ・メディカル・エ・ド・サンテ・プブリック、ユニベルシテ・ルーン・デスカルト (Commission des Communautés Européennes, Programme de Recherche Médicale et de Santé Publique, Université René Descartes) : パリ、1986年、第146〜171頁参

* 照。]

特別に時間を定めた療法を用いて達成することができる振幅の増大範囲があり、これは、暗闇期および明るい光暴露期の両方を最適に含んでいる。1または2日間の計画された光暴露で日周期の振幅を効果的に増大することができる。

照明スケジュールを最適に設計するために、被処理者の初期の日周期の位相を知る必要がある。このことは、一定手順として知られている上記態様によって最も良く達成される。しかしながら、本明細書に開示されているような、あるいは文献に一般に記載されているような基準位相データの主要部と比較することにより、そのような位相を推論することもほとんどの場合に可能である。

振幅増大をもたらすための最適な照明スケジュールは、約6時間の明るい光 (約7,000〜12,000ルクス) が一定手順および基準データ的具体化によって測定される内生温度最小の時間と正反対であるものである。内生温度最小の周辺に7〜8時間の絶対暗闇 (睡眠) を集中させるべきである。所望により、数週間にわたる日周期タイミングシステムの振幅が振幅の不安定に次いで表示値にゆっくりと戻るように、この両方を長期にわたって適用してもよい。

第32図の左側のパネルは、正常な男性被検者の内生の日周期温度リズムの、介入する前の一定手順評価を示す。右側のパネルは、介入した後の位相および振幅評価の結果を示す。内生温度サイクル最小の位相はあまり変化しないが、リズムの振幅は顕著に増大する。

光または暗闇刺激のタイミングにおける僅かな変化によって、振幅が部分的に増大し、付随的に位相が変化することが多い。このスケジュールを実質的に変化させるかまたは反対にすると、振幅が初めて表示値または超表示値 (supra-nominal value) である場合、日周期の振幅の減少が期待される。

5. 本発明の日周期位相及び振幅の変更技術の理論的 (モデル基礎) 根拠

内生の日周期ペースメーカー (以下 "x オシレーター" 又は単に "x" と記す) が特に次のファン・デル・ポール型の2階微分方程式により数学的にモデル化される:

$$\begin{aligned} & \left(\frac{1}{2} \frac{d^2 x}{dt^2} + \mu_x \left(1 - x^2 \right) \frac{dx}{dt} \right. \\ & \left. + \left(\frac{2}{4} \frac{d^2 x}{dt^2} \right) x = F_x \right. \end{aligned} \quad (1)$$

上式 (1) において、t は時間単位をもって計られた時刻である。パラメーター μ_x は x オシレーターの "スティフネス" であり、標準のヒトに対し $0.05 \leq \mu_x \leq 0.15$ の範囲のものと推定され、その代表値は 0.1 である。この μ_x に対し 0.1 が試算値として推定され、これはヒ

トの日周期タイミング系の2重オシレーターモデルによる μ_y 値 (y オシレーターの初期 "スティフネス") から推定される (R. E. Kronauer 等による "2つの相互作用オシレーターによるヒト日周期の数学的モデル"、Am. J. Journal Of Physiology, 242巻、R3〜R17頁、1982年を参

照)。このことはいわゆる位相トラッピング現象を特徴付ける、以前の実験により確証された。本発明者等による成功した振動性出力の振幅操作によれば、 μ_x が0.15より大きい見込みはほとんどなく、0.2以上とはならないことが分かった。0.03以下の内部スティフネス係数を有するオシレーターは外部の影響に過度に感化され易く、従ってこのような状況においては、観察された内生の日周期("x")オシレーター感度の強さと生理学的に適合しない。パラメーター τ_x はxオシレーターの固有周期を表し、標準のヒトに対し $23.6 \leq \tau_x \leq 25.6$ の範囲内のものであり、その代表値は24.6であると推定される。どのような力関数 F_x も存在しないと、xはほぼ振幅を1とする正弦波(すなわち、最大値+1から最小値-1までの全軌跡が2である)となる。

力関数 F_x は2つの効果から成る。第1の効果は網膜が暴露される光の関数である。第2の効果は活動-休止バク

$$(F_x)_{\text{光}} = \frac{db}{dt} = C \cdot \frac{d(I^{1/3})}{dt} \quad (3)$$

この表示は2つの前提条件を具体化した斬新なものである：

(1) 各個人の評価照度は日周期ペースメーカーに対する光効果の近似値である。

(2) xオシレーターは主に照度変化に应答し、持効又は平均照度には全く应答しない。

指数1/3はIの広範囲にわたって実質的に変化する。種々のI値に対し指数が変化するが、約1/3の指数(例えば1/6~1/2の範囲)は本発明が意図する範囲内のものである。

Iが1ルクスと計測された際の標準のヒトに対する係数c値は $0.05 \leq c \leq 0.1$ の範囲内のものであり、 $c = 0.0 \times$

$$(F_x)_{\text{活量}} = \frac{da}{dt} \quad (4)$$

A(t)は2つの値、0又は A_0 のみを採り、両値間の遷移は瞬間に行われ、その時間微分係数は各過渡時に単数であり、数学的に" δ (デルタ)-関数"で示される。睡眠から覚醒に遷移するとき、 δ -関数は強さ A_0 であり、覚醒から睡眠するとき、 δ -関数は強さ $-A_0$ である。標準のヒトに対し、 A_0 は $0.03 \leq A_0 \leq 0.15$ の範囲内のものであり、その代表値は $A_0 = 0.06$ である。該値 A_0 は盲目被験者による同調化データと適合する。睡眠が暗所エピソードと関係している環境において明暗の瞬時パターンからA(t)を推定することができ、そのxへの効果は該xへの光の直接効果と混合されることになる。全般★

$$F_x = (F_x)_{\text{光}} + (F_x)_{\text{活量}} \quad (5)$$

$$F_x = \frac{dB}{dt} + \frac{dA}{dt}$$

* ターンを有する内生の内部影響力に基づくものである。

まず、光効果について考察する。観察者が凝視する情景の標準照度は1フィート-カンデラ又はルクスである。この測定値は重み付けされるので可視スペクトルにおける全光量とは異なる。即ち、視覚系がより感応するこれらの可視スペクトル部分は大きく重み付けされる。下式(2)において、Iは(網膜を包含する視野の全域にわたって平均化された)被視画像照度を示す。Bは観察者がIをもって関係する対象物の明るさを示す。Sien cel133巻80~86頁1961年においてStevensはIの広範囲(約6log単位)に互る値を示しており、BはIと次のように関係付けられる：

$$B = cI^{1/3} \quad (2)$$

ここで、cは一定値とされる。網膜への光作用に基づく力関数は次のようになる：

20※ 65は代表値である。c値は標準の室内光の下で導かれた実験値に基づいて選定され、そこでは賦課期間 τ_x を±1.0~1.3時間変化させることにより同調化が行われた。この観察に基づいて、盲目被験者は τ_x が0.4時間ずれると同調化を行うことが出来ない。網膜が暴露される光の時間経歴(光が存在しない暗闇を含む)はI(t)(ルクス)として表すと、式(3)によって式(1)に適用される力関数 F_x の光成分が得られる。

xオシレーターへの内生無光力関数は活動関数A(t)を介してモデルに取り組み、該関数A(t)は睡眠時0であり、覚醒時 A_0 である。活動力関数は次のようになる：

★的に、盲目被験者においては、光の直接効果が存在しないのでA(t)の効果が明瞭に表される。通常の目が見えるヒトにおいてはAの効果は通常的环境光効果よりも非常に小さく、この効果を正確に算定することは困難である。

40 上述したことから、x(t)の完全解は式(1)から例えばルンゲ-クッタ法等の積分操作によりコンピューター演算して得られ、初期値x及びdx/dtの符号を指定すれば、後続のA(t)及びB(t)の瞬時パターンが特定される。この力関数 F_x は次のように2成分の和として表される。

光が通常環境範囲内のものでありかつ睡眠エピソードが規則的にとられているものとする、時間が進むにつれて解 $x(t)$ は次第に特定の算定された初期状態に依存しなくなる。

6.理論的(モデル基礎)根拠を用いた位相及び振幅の変更

a.単一の明・暗エピソードに対するモデルの適用

ここで説明する事項は光レベルを変化させて行う特定の干渉による x オシレーターに対する効果を定量化することである。例えば機内の平均明るさを慣例の30ルクス程度の低レベルよりもさらに高い10,000ルクスに維持せしめて6時間飛行する際に乗客にどのような効果があるかというようなことである。式(2)において、 c 値が代表的な0.065であるとする、次のように2つの B レベルが得られる:

$$\text{明: } B = 0.065 \times (10,000)^{1/3} = 1.40$$

$$\text{暗: } B = 0.065 \times (30)^{1/3} = 0.20$$

従って、6時間飛行した場合、 B は増分 $\Delta B = 1.20$ をもって増大する。 B は6時間中実質的に一定とみなされるから dB/dt は飛行の開始時及び終了時以外は0である。開始時、 dB/dt は強さ ΔB の δ -関数値であり、終了値、 dB/dt は強さ $-\Delta B$ の δ -関数値である。被験者の現在の明暗パターンによる他のすべての様相には変化がないものとみなされる。強さ ΔB の δ -関数値に対す

*る微分方程式(1)の応答は急激に増大し、 $(12/\pi) \cdot (dx/dt)$ は $(\pi/12) \cdot (\Delta B)$ となる。

さて、 t_1 は x が最小となった後の時間単位の時刻であり、該時刻に強さ ΔB の δ -関数値が加えられ、 $15t_1$ は位相角度であり、該位相角(x が最小となった後)において上記 δ -関数値が適用される dx/dt の急激な増大により位相を急激に変化させ、当該 x オシレーターの振幅が基準単位の大きさであるとする、位相は

$(\pi/12) \cdot \Delta B \cos(15t_1)$ ラジアン進む。また、振幅を $(\pi/12) \cdot \Delta B \sin(15t_1)$ 変化させる。

これらは本質的にインパルス状刺激(光の急激変化)に対する位相及び振幅応答である。 x が最小となった後、時刻 t_1 において負(-)の δ -関数値が適用されると、位相の進みは

$-(\pi/12) \cdot \Delta B \cos(15t_1)$ ラジアンであり、振幅の変化量は $-(\pi/12) \cdot \Delta B \sin(15t_1)$ である。

全明所エピソードは次のような2つの量を合算した変化をもたらす。

位相の進み(ラジアン) =

$$(\pi/12) \cdot \Delta B [\cos(15t_1) - \cos(15t_2)]$$

振幅変化 =

$$(\pi/12) \cdot \Delta B [\sin(15t_1) - \sin(15t_2)]$$

(6)

上記三角関数は次のように書き換えられる。

$$\frac{\pi}{12} 2 \Delta B \left[\sin \frac{15(t_2 + t_1)}{2} \sin \frac{15(t_2 - t_1)}{2} \right]$$

振幅変化 =

$$\frac{\pi}{12} 2 \Delta B \left[\sin \frac{15(t_2 + t_1)}{2} \sin \frac{15(t_2 - t_1)}{2} \right] \quad (7)$$

これらは、中間時刻を $(t_1 + t_2)/2$ とする期間($t_2 - t_1$)における明所エピソードに対する位相および振幅応答である。

* 例えば、具体例として6時間の飛行を行う場合、 $(t_2 - t_1) = 6$ 時間、 $\sin 15(t_2 - t_1)/2 = \sin 45^\circ = 0.70$

* 7. よって位相の進みは次のようである。

$$\text{位相進み} = \frac{\pi}{6} (1.20)(0.707) \sin \frac{15(t_1 + t_2)}{2}$$

$$= 0.44 \sin \frac{15(t_1 + t_2)}{2} \text{ ラジアン}$$

$$= 1.7 \sin \frac{15(t_1 + t_2)}{2} \text{ 時間}$$

この明所エピソードは9:00にカリフォルニアを発ち、 50 15:00(カリフォルニア時間)にニューヨークに到着す

る、東回りの飛行者に提供されるものと推定される。当該飛行者がカリフォルニア時間6:00において内生のコア体温で示されるように x が最小である、代表的に若い男性成人であるとする、 $t_1 = 3$ 時間、 $t_2 = 9$ 時間、 $\sin [15 (t_1 + t_2) / 2] = 90^\circ$ 、従って位相の進みは1.7時間となる。このようにして、応急光処置によりカリフォルニアからニューヨークまでに必要とされる位相の進み分の約60%が得られる。

次に、上記露光がニューヨークを18:00に発ち、24:00（ニューヨーク時間）にカリフォルニアに到着する西回りの飛行者に対し行われた場合を想定する。この飛行者の x が6:00（ニューヨーク時間）において代表的に最小であるとする、 $t_1 = 12$ 、 $t_2 = 18$ 、 $\sin [15 (t_1 + t_2) / 2] = 225^\circ$ であり、従って移相量は-1.2時間であり（実際に1.2時間の位相遅れ）、この移相量はニューヨークからカリフォルニアまでに旅客に要求される位相遅れの約40%である。

上記両具体例ではエピソード時に輝度が増大することを含む。式（7）は単に変化量 ΔB を負とすることにより減光される場合にも同様に充分に適用可能である。被験者が通常暴露される光（例えば10,000ルクス）から遮蔽され、全体的に暗くされた部屋内に4時間拘束された場合を想定する。

明： $B = 0.065 \times (10,000)^{1/3} = 1.40$

暗： $B = 0$

従って、 $\Delta B = -1.40$ 、 $t_2 - t_1 = 4$ 時間、よって
 $\sin [15 (t_2 - t_1) / 2] = 0.5$ であり、移相量は-1.40
 $(\pi/6) (0.5) \sin [15 (t_1 + t_2) / 2]$ ラジアン
 である。

前述したように、6:00において x が最小であり、暗所エピソードの中間時刻が約12:00であるとする、

$\sin [15 (t_1 + t_2) / 2] = 90^\circ$ であり、

移相量 = -0.37 ラジアン = -1.4 時間（1.4時間の位相遅れ）である。

要約すると、式（7）により干渉エピソード時、実質的に一定とされるあらゆる明るさ干渉による位相及び振幅効果が算定される。両効果を算定するには、疑似明るさ及びそれと置換される明るさを特定する必要がある。

b. 発展した複合明所・暗所暴露プロトコルに対するモデルの適用

前述の具体例に示されるように、かなりの期間明るさの変化を継続する単一のエピソードは顕著な位相及び振幅変化を生起せしめることが可能であるが、より一般的にはそれ以上の変化（例えばニューヨークからバリまでに7時間の位相進みとか、仕事シフト変化のために8時間の位相進み）が要望される。それには、より強力な効果及び長期間の明・暗瞬時パターンをプログラムする必要がある。多数の補助事項を減らすため、1周期を24時間とする周期的なプロトコルの解析方法を提供する。即ち、 $0 \leq t \leq 24$ としかつ24時間を累積回数の基礎として

繰り返される明／暗瞬時パターンについて考察する。

移送駆動力の強さは概略ルクスをもって示される明るさの3乗根に比例する。従って、Lewy等による従来の仮説、即ち日周期の解析のため、閾値2,500ルクス以下のどのような光も暗所に等化せしめ得るとすることは誤りである。

この誤った仮説は、光がヒトの日周期に対し強力なツァイトゲバーとはならないとする、誤った概念に関係しているようである。以前の実験において閾値2,500ルクスより大きな光の効果が無縁とされてはおらず、該実験過程において想定された“暗所”の期間中自動選択光（100～300ルクス）を完全に排除していない。輝光を適用する効果は、生物学的には実際に“暗所”ではない想定された“暗闇”による混同した影響に加えて、肉体的活動、姿勢、睡眠エピソード及び摂食のタイミング等の要因により邪魔されたものである。

また、輝光自体が位相の変更に有効なものではないことが見い出された。更には、位相を変更せしめるのは光の強度変化であることが分かった。被験者を順化せしめるために輝光の“パルス”の前後に7.5分間の照明を用いられたが、日周期移相の直接の要因は光強度変化であって、光強度自体ではないことが見い出された。（この議論において、語“パルス”とは短期間のパルスに限定されるものではない。実際に、本発明の好ましい実施例における光パルス期間は3～6時間オーダーの長期間のものである。これとは反対に、DeCourseyはミリ秒オーダーの期間を有するパルスがむしろ全般に暗闇に棲息するムササビに対し絶大なる効果があったとしている。）

第1の重要な観察事項は例えば $\mu_x = 0.1$ のような低いスティフネスによるオシレーターが非常に有効なバンドパスフィルターとなることである。これはオシレーターが主に共振時 τ_x 又はその近時での励振に応答することを意味する。これは24時間サイクルを有するパターンが x 振動の位相および振幅の永続的な（即ち時間累積したもの）に原理的に応答する基本フーリエ成分（即ち24時間を1周期とする力パターンのフーリエ展開成分）であることを意味する。従って、同じフーリエ基本成分を有する種々の力パターンは位相及び振幅についてはほぼ同様の累積効果を有することになる。異なった効果は1サイクルあたりの累積効果が大きい（例えば振幅変化が0.6以上とか移相量が1サイクルあたり3時間以上である等）とき、同一のフーリエ級数基本成分を有する2つの力パターンに対して種々の効果に遭遇し得る。

周期的プロトコルの効果により提示された事項を組織化するため“周期的刺激ベクトル”又は単に“刺激ベクトル”の概念が導入されるこのベクトルの大きさは明るさパターン $B(t)$ のフーリエ展開基本成分の大きさを $\pi^2/12$ 倍したものである。このベクトルの位相（又は作用時刻）はフーリエ展開基本成分が t_k をもって表される24時間の周期的刺激の正の最大値となる時刻である。従

って、周期的パターンが最小となった後 t_0 をもって示す位相時に開始されれば、 x が最小となった後の刺激ベクトル位相 t_0 は

$$t_0 = t_1 + t_2$$

である。

このようにして、コンピューターシミュレーションにより見いだされた周期的刺激効果は次のとおり分類される：

- (1) 刺激ベクトルの大きさ
- (2) 刺激適用による第1サイクルに対する刺激ベクトル位相 t_0
- (3) 刺激サイクル数 N

これらの思想は第33図、第34図及び第35図に示される実施例において具体化される。

第33図に期間8時間の暗所エピソード及び期間5.5時間の明所エピソード(9,500ルクス)を含む刺激サイクルが示される。その他、明るさは実験光の175ルクスと等価とされた。暗所は睡眠に対応し、いずれの光もA

(t)が既知である覚醒を表すものである。また、第33図にフーリエ展開基本成分が示されると共に上述したように定義される刺激ベクトルが示される。 $t_0 = 12$ 時間及び刺激ベクトルの大きさは0.55であることがわかる。代表的な期間 $\tau_x = 24.6$ 時間及び種々の時刻 t_0 に配分される刺激ベクトルを用いてコンピューターシミュレーションが行われた。 x に対する初期値として基準振幅単位が用いられかつ解析が暗所エピソードの末期に開始された。次の暗所エピソードの両端部で $N \times 24$ 時間後、演算された x の振幅及び位相が測定された。

時間をもって示す初期 x 位相からの移相量は、 $N = 1, 2, 3$ および5に対し第34図の位相シフト図に報告されている。これらは他の図面において報告された“位相応答曲線(PRC)”と類似のものである。従来のPRCは僅かの光刺激に対するものであるが第34図のものは拡大された明/暗プロトコルに対するものである。 $N = 1$ は“タイプ1リセッティング”として知られるPRCであり、 $N = 3$ 及び5は“タイプ0リセッティング”のPRCである。 $N = 2$ は上記両タイプの境界線に非常に接近したものであり、実質的に“タイプ1”である。

第35図は種々の N サイクルにより発生された振幅及び振幅応答曲線(ARC)を示す。 $N = 2$ (“タイプ1”及び“タイプ0”間境界線)の際立った特徴は振幅0に垂下することである。第34図はこの刺激の強さの1サイクルは位相の進み2時間で又は位相の遅れ3時間で最大であることを示す。 x が24時間プロトコルよりも長い0.6時間の期間 τ_x を有することで非対称性が現れている。同様に、2サイクルは位相の進み4.2時間又は位相の遅れ6.2時間(又はそれぞれ1サイクル当たり2.1時間及び3.1時間)で最大の刺激が発生される。これとは対照的に、中間サイクルに対し x 振動の振幅が大きく減少するので3刺激サイクルは随意に所望の位相シフト(位相の進み12

時間又は遅れ12時間までの位相シフト)を生起せしめることができる。更にすべての3刺激サイクル後、振幅はほとんど保存され、初期値の60%よりも小さくはならずかついくつかの条件の下に初期値よりも35%増しとなる。

実験室での研究から得られた実験データが上述したように適用される周期的刺激ベクトルの位相に従って組織化され、本発明の1部分として発展せしめられた。第36図から分かるように、実験により得られたデータとモデル演算値とを比較したところ十分に満足すべきものであった。更に、同様にして実験データ自体が内部で一致するようになり、これにより光管理による日周期位相により組織化された、光に対する正統の位相応答曲線(PRC)および第14図に示される、暗所エピソード時の位相に基づく新たに認識されたデータの組織化のいずれにも現れるデータの曖昧さ及び多価値化を解消する。第11図及び第14図のいずれにおいても明所暴露時刻及び暗所暴露時刻の両者の位相は考慮されていないが、第36図の周期的刺激ベクトル図においては考慮された。

c. x 振動の停止

強力な周期的刺激から成る2つのサイクルにより x 振動の振幅を大幅に低減せしめ得ることが分かる。これで、振幅0において日周期時計が“停止”させられたと言える。

この非現実的条件下での効果の検討成果を有用なものとするには適当な実験室又は環境条件下でこの状態に正確に被験者を付する必要がある。代表的にこれは0振幅を覚醒時に達成して所望の環境に至らしめることを意味する。実験的に定められた初期状態に被験者を導き得るプロトコルに近似せしめれば(x の振幅及び基準位相が例えば一定ルーチンのコア体温に推移せしめる)、特定の被験者に適合するプロトコルを変更することは容易又は簡単なことではない。0振幅又は“時刻停止”状態は数学的に言うところ“収束点”であり、従って x オシレーター及び解の一般的傾向を表す微分方程式(1)はその状態から無縁とすることは厄介である。(即ち、0振幅状態は単一不安定点である。)

要するに、プロトコルは特定の被験者及びその初期状態に“微同調”させなければならない。まず第1に被験者の固有周期 τ_x は実験的に(例えば28時間周期の睡眠/覚醒サイクルに被験者を付することによって得られる内部非同期性を介して)測定しておかなければならない。次いで、微分方程式は候補の近似プロトコルと一緒に0振幅(所望の終了状態)時を始点として時間的にさかのぼって積分しなければならない。もし候補とされるプロトコルが実際に有用な解決方法であるならば、 x に対する解は当該被験者の初期状態に帰着する振幅を通過するまで(時間的にさかのぼって)成長する振幅を有することになる。被験者の振幅に正確に整合する逆時間解における点がまさしくプロトコルに対する始点でありかつ

プロトコルにおける全事象のタイミングが“未知時間”に折り返すことにより得られる。更には、この特解点での x の位相はプロトコルの開始時刻と x の最小時刻との間の関係を確立する。

このモデルを用いて発展させることの出来る多くの時刻停止プロトコルが存在することは明らかなことである。一般に周期的プロトコルが要求され、これらの強力な刺激ベクトルを含むプロトコルは僅かな時間で0振幅が得られよう。もし被験者の τ_x （例えば被験者の年齢及び性に関する通常データを基礎として推定される）が正確に知られていないならば、 τ_x の誤差はどのようなプロトコルにおいてもプロトコル期間に直接比例する累積位相誤差を発生するので上述したことは特に望ましいことである。睡眠エピソード中に振幅の初期化を達成するプロトコルは、例えばプロトコル内に残存する睡眠エピソードのフラクションが適当な睡眠関数を提供するにはあまりにも短いと判断されようとも拒絶しなければならない。この状態は一般に（例えば明所エピソード期間を変化させることにより）刺激ベクトルの強さを変えることにより除去される。

次に、内生の日周期ペースメーカーの振幅を操作するための特殊なプロトコルについて記述する。

第37図及び第38図はそれぞれ内生の日周期ペースメーカーの振幅を略0に低減せしめようとする被験者の位相および理想化されたコア体温を示す位相平面線図及びタイミング線図である。

この理想化実験は内生の日周期ペースメーカーの最小時刻1202/1302に開始された。時刻1204/1304と時刻1206/1306との間、被験者は暗所で休息又は睡眠を取った。通常の日課活動期間後、時刻1208/1308から時刻1210/1310までの間、輝光に暴露された。時刻1210で示されるように、明所エピソードは内生の日周期ペースメーカーの振幅を実質的に低減せしめた。

1212/1312、1214/1314、1216/1316および1218/1318で区分される時刻に、連続的に、日課活動、ベッド休養、日課活動及びもう1つの明所エピソードが繰り返えされた。内生の日周期ペースメーカーの振幅の減少が時刻1218で見られた。もう1つの日課活動期間および他の暗所でのベッド休養エピソードの後、被験者は24時間一定ルーチンに付された。これまでに、内生の日周期ペースメーカーの振幅は前の輝光エピソードによって低減せしめられた。この内生の日周期ペースメーカーの振幅は有効に0に低減した。

振幅が0となった後の任意の時点で輝光パルスが適用された結果、内生の日周期ペースメーカーが瞬時に新たに指定された位相に設定された。このように実質的に瞬時に位相がリセットされることは、既に第37図に示したように位相の横移動量差をもって明示される。特に、輝光エピソード期間1216~1218における位相シフトが最初の輝光エピソード期間1208~1210における位相シフトよ

りも大きいことが明らかである。このような位相シフトの増大は内生の日周期ペースメーカー振幅の減少に基づいている。振幅が顕著に低下、即ち振幅0となると、どのような所望の移相量も短時間のうちに得られる。

第31図は本発明原理を利用した実験において時間の関数とされる被験者の実測コア体温を示す。被験者は時刻1402及び1408に開始される一定ルーチンに付された。一方、これら2つの一定ルーチン間で時刻1404及び1406で2つの輝光エピソードが賦課された。第2の一定ルーチン開始後、時刻1410で振幅がほぼ0に減少した。時刻1410後、内生の日周期ペースメーカーもピーク・ツー・ピーク振幅がコア体温変動量として測定され、2~3°Fから検出レベル以下に低下した。

7.方法の実施装置

a.光の管理装置

本発明の方法を使用するにあたり、所要時間に所要強度の光に個人又は人のグループが暴露される。本発明の思想はこの目的に適用し得る環境照明用の種々の方法を含む。特に多数の電灯を表面に集中させた場合、白熱灯又は蛍光灯タイプのものは十分な強さの光を発生することができる。通常の蛍光灯群を2~3インチ間隔で分散配置させた（総計3800~5800ワット）、高さ8フィート、幅10フィートの壁は、人が該壁を直視すればその人は10フィート程度の距離で9500ルクスをもって十分に照明されることになる。蛍光灯は単一照明点におけるよりもむしろ全表面にわたって光を放射する利点がある。このように光は人が（明所から直接やって来た人は目を順応させるためにいくらかの照明調整期間を必要とするであろうが）不快感もなくどこからでも発光ランプを直視できるように十分に拡散する。同様に白熱灯アレイを有する壁は有効であるが、白熱灯のフィラメントにおける光は強力であるので該白熱灯と人との間にディフューザーを配置する必要がある。このディフューザーは耐熱性材料で製作しなければならない。白熱灯の明るさは全体の光の強さ及びディフューザーによってもたらされるスペクトル損失を補償するため増強する必要がある。

各ライトが天井又は平坦な頂部表面に設置されるならば、ユーザーの目は直接光によるよりもむしろ周辺からの反射光により照明される（ユーザーがあおむけ又は傾斜姿勢で上方を見ることをしない限り、そのような場合壁に装着されたライトにより照明されると同様の状態である）。したがって、光源においてより光量の大きいものを用いて該表面およびその周辺部の被照明体での光の吸収を補償する必要がある。一方、ユーザーは頭上のライトを直視するようなことはしないのでより光量の大きいもの、例えば強力な白熱灯、ハロゲンランプ、アーク灯、水銀もしくはナトリウム灯、又は日光等を使用することが出来る。通常天窓又は野外アトリエを介して自然光を使用することは回避されるが、単にある時間のみ使用できるとか、季節及び天候により惹起される変動に

従属するから、必ずしもそうであるとは限らない。

大規模の電灯バンクは大きな空間を要するとともに大量のエネルギーを消費する。空間及び電灯据え付け費用は大抵の個人ユーザーにとっては非常に高価であり、この問題は例えば公衆施設、工場又は飛行機等において共同使用するようにすれば解決できる。ライトを駆動するエネルギー、即ち最終的に熱に変換されるエネルギーは照明領域内の固定具を介して加熱された空気を循環することにより回収することが出来、該熱を何らかの加熱に使用出来る。この種の装置は主として日照時間が短い冬期に運転され、冷たい野外温度は大陽光の有用性を制限し、よって生成熱量が有効なものとなる。理想的には、ほとんど無駄な熱を発生するランプ、安定抵抗および調光器等の照明灯装置構成部品は包囲されるとともに周辺領域から個別に換気される。包囲体から排出された加熱空気は建物の環境調整装置に組み込まれたダクト及び送風機を介して処理される。

大規模の電灯バンクに代えてより小形の電灯をユーザーの近くに配置するようにしてもよい(第39図)。37フィート×4フィートの領域を被覆するとともに垂直状に配置された、14フィートの蛍光灯バンクは、ユーザーが当該ランプに向かって凝視すれば、目から約3フィート離れた位置で9,500ルクスをもって照明する。各ライトとユーザー間の距離を半分にすれば、当該ライトアレイの寸法は半分の大きさにすることが出来、同量の光をユーザーの目に入射するのに全発光出力は1/4とされる。したがって、ユーザーの顔面からの間隔を約18インチとするにはライト固定具は幅2フィート、高さ18インチのものであれば十分である。そのような固定具は簡易携帯型のものであり、可撓性位置決めスタンドに装着することが出来、ユーザーに対し適切な高さ、傾度および距離をもって配置することが出来る。そのような固定具は上記ライトを慢性的に使用しなければならない被験者には理想的なものである。例えば、朝、輝光を浴びることにより日中の仕事能力を改善することが出来るとともに同調化の安定性を増強する日周期振幅を増幅することにより夜中の睡眠を促進することが出来る。電灯に接近させることによりユーザーの動作が制限されることになったり、単一方向を見詰めなければならない退屈さは、各ランプ開口間に間隔を設けることによって解消することが出来る。このようにして、ユーザーの目を固定具の背後である距離をもって配置されたTV受像機(又はそれと同類のもの)に焦点合わせを許容する。

又、照明保護めがねを介して局限化網膜照明を使用するようにしてもよい(第40図)。保護めがねは内部に設けた小さなランプにより、装用者がそれを通して見られるようにスリット又はその他の開口もなく明るい視野を生起する。このようにして形成されたランプは完全な携帯型式のものとなされ、エネルギーも少量でよく、簡単に制御される。保護めがねの装用位置がライトから目まで

の精確な距離を決定し、非常に精確に照明レベルを制御する。周辺から開口を介して入射する光量変化は、鈍光もしくは輝光の周辺光レベル、即ち当該保護めがねの内部光を感知するフォトダイオード又はフォトトランジスタ等を組み込んだ電子装置により補償される。

光制御保護めがねによる局限化網膜照明は、携帯性、低消費エネルギー、精確なタイミング、均一な制御特性及び装用者に付与する運搬性等により使用されることになったものであるが、いくつかの考慮すべき事項がある。まず第1に、チンダル現象に基づく水様液における光の散乱が中心窩およびバラ中心窩に光を付加し、それにより中心窩に保持しようとする周辺部からの映像を邪魔して該網膜中心窩に加えられた照明の有効性を制限することである。更に、周辺網膜は、ヒトを可動物体に対し敏感にせしめ、それにより危険を警告する等の重要な機能がある。これは、比較的静止した、安全な環境に対し使用されるものである。また、明視野における限定された開口を通して得られる視界の心理学的効果は受け入れ難いものである。これと反対に暗所における状況においては、おそらく快いものとして十分に耐え得るものである。エスキモー人は雪のきらめきから網膜の大部分を遮蔽するため水平スリット穴を備えた器具をこれまで長く使用してきたことが知られている。見かけ上、装用者は視野を狭めることにより全く普段通りに機能することができる。このスリット穴は明所におけると同様に自由な運動を可能とする。次に、好ましい実施例である改良した露光器について説明する。例えば、 $B = 0.065I^{1/3}$ として照度を測定可能な光測定器を製作することが出来る。全日にわたり暴露される光量について積分を行う、そのような測定器の性能は位相刺激ベクトルの演算に便利であり、個人毎に有効な光照射量を精確に監視することが出来る。

b. 暗所管理装置

本発明のある方法を使用するには各人を光から遮蔽するか又は減衰光のみに暴露されるようにする必要がある。窓の無い暗い部屋に置くか又はその人の目を不透明材料で被覆することにより入射光を遮蔽することが出来る。

窓無し部屋を建造する代わりに、病院の病室、ホテルの部屋又は個人の寝室等の通常の部屋の窓は全体的に光を遮断するように設計されたシャッターとか日よけ等により窓全体を被覆するようにしてもよい。大抵のそのような器具は写真暗室用に使用されかつ非常に有効なものである。例えば、窓の開口の全周囲を巡って枠体内に不透明なスクリーンを摺動させるようにした型式のものがある。該スクリーンが閉じられた際、黒ベルベット状表面部材が枠体の全周囲から光を遮断する。スクリーンは枠体内で上方に摺動するとともに上部に巻き上げることにより開状態とされる。簡単な言葉を用いて言い表せば、要するに可撓性の不透明材料で成る“ブラックアウト

トカーテン”で窓を被覆しかつその縁部を貼着すると有効である。

場合によって、活動及び可視時、人を輝光から遮蔽しなければならないことがある。まだ見られる状態のときに、人の目に入射する光を低減せしめる器具が必要である。有害な輝光を浴びる溶接作業員およびその他の作業員を防護する安全器具として、一般に入射光を均一に減衰する保護めがね及びマスクが使用される。この種の器具は当該方法において光の減衰を必要とする場合に適用することが出来る。この器具は不透明材料又は光透過率が約1～10%程度の低い光透過性材料により全方向からの光を遮断する必要がある。

上述したと同様の機能を有する他の器具は、雪のきらめきから保護するためにエスキモー人により長らく使用されてきたものである。それは水平スリット状穴を具備し、目又は顔面を被覆する不透明な形態のものである。この穴は目のほぼ周囲全体を暗視野で包囲する一方、十分に光を取り入れて十分な可視領域により通常の動作を可能とするものである。

光減衰器を介して取り入れられる光は周囲の状況に応じて変化させられ、明所又は日中における光をより確実に遮断し、周囲が暗くなった時、より多量の光の取り入れを可能とすると有利である。この特性は当該器具の安全性を高めかつより有効なものとし、これは種々の方法で実現可能である。光化学感応コーティングにおいても輝光に暴露された際上述したような暗所が存在する。これらは一般にサングラスに使用されている。そのようなコーティングは、一般に大きな飽和レベルを有するので適用可能である。又該コーティングは従来の光減衰フィルターを組み合わせて使用することが出来る。

保護めがね内に組み込んだ電子機器を使用することにより、更に精密な制御を行うことが出来る。該電子機器は周囲光レベルを感知するとともに小型モーターにより覗き穴を機械的に広げたり又は狭めたりすることによるか、又は互いに分極フィルター素子を回転することにより透過度を変化させるとか、又はそれを横断して生起する小電圧に応答してその透過性が変化する、透明材料又はコーティングを活性化するとかにより、補償することが出来る。

c.治療用明所及び暗所のスケジュール及びタイミング装置

所定の個人に対し所望の位相および振幅を変更すべく明所および暗所期間の理想的なスケジュールを決定するために記述された方法及び数式は種々の方式で実現可能である。この方法について訓練された医師等が各個人に対し処置を決定するようにする。これは変更事項が情緒不安定の処置とか、遅延睡眠位相の不眠症の処置等の治療理由に対し有効なものにしなければならない場合望ましいことである。一方、航空旅客の時差ぼけの処置とか勤労者の交替時差のシフトを容易に行えるようにする

等、他のことにこの方法を適用する場合、本明細書において開示された数学的モデルの式に基づいて明所および暗所スケジュールを自動的に簡単に演算する装置によると便利である。

コンピュータプログラムは所要の演算を行うコンピュータ装置に対し随意に作成される。プログラムはユーザーに対し睡眠特性とか所望の変更事項について質問する。このプログラムはユーザーにこの情報を非機械言語で提示する。例えば、ジェット時差を修復する場合、現在地および目的地、航空路飛行回数等について問い合わせを行う。ユーザーは旅程の長さとか当該方法の原理についていかなることも知っている必要はない。このプログラムはユーザーに何時に明るくするかおよび暗くするかを知らせる。

多忙なビジネス旅行者等の一般的なユーザーに対し、プログラムはパーソナルもしくはビジネスコンピュータで運用可能とされ、該プログラムが販売され、コンピュータは磁気ディスク、光ディスク、モデム、印字コードストリップ、紙テープ等による直接ローディング機器、並びに紙へのコード表作成機器等を含む種々のメディアに配置される。航空路線等の大規模なユーザー用として、本方法を組み込んだプログラムを現存の多目的コンピュータシステムに組み込むことが出来る。航空路線において、他の飛行情報に沿ったジェット時差緩和用の推奨明所・暗所スケジュールを販売するようにすることも出来る。

また、この方法は多忙な旅行者とか交替勤務者等に便利な、“スマート”な腕時計とか計算器に組み込むようにしてもよい。直線又は円形計算尺として形成することも出来、ユーザーがアナログ目盛りを動かしてパラメーターをセットするとともにその結果を読み取ってスケジュールを決定することも出来る。コイン操作電子装置によりユーザーに有料で問い合わせを行って情報を提供し、公衆施設、特に空港に設置するようにしてもよい。

タイミングおよびスケジュール機構部は照明固定具に組み込んでもよいし、該固定具自体に据え付けるようにしてもよい。この種の機器は適当な時間を決定し、適当な時にライトを自動的に点灯する。これは、特に人手を介することなくプログラムされたスケジュールで操作するように、ライトが（交替勤務者用に）勤務所とか、（ジェット時差補償用に）空港待合室とか飛行機内に据え付けられていると有効である。

d.当該装置の組み合わせ設備

本明細書において記述された方法および装置から得られる利益を得られるようにした種々の設備について説明する。病院、工場、及び時計にしたがって活動する施設に対し本発明の有用化を図るべく、充分な光量を有する頭上型固定具を据え付けることが出来る。操作者のシフトスケジュールでプログラムされたコンピュータは勤労者のためにルーチン的にかつ自動的に当該ライトを操

作することが出来る。

過敏性変調者及び睡眠スケジュール変調者を看護する病院および医療施設は、不透明窓スクリーンおよび壁もしくは天井に装着した電灯バンクを備えた部屋を備え、被検者に処置に所要の明所及び／又は暗所に暴露せしめるようにすることが出来る。又、この種の部屋は治療の前及び／又は後に位相評価診断手順を実行する所要の装置を備えるようにしてもよい。被検者は医者の指示通りに1日の所定時刻に光を浴びられるように家庭用器具を使用するようにしてもよい。明所及び／又は暗所保護めがねを用いてこの処置を増強することが出来る。国際的旅客者をもてなすホテルは寝室もしくは中央設備に照明灯とか、寝室に暗所カーテンとかを備え、このようにしてジェット時差に悩む客に特別のサービスを行うようにすることが出来る。コイン操作又はホテル管理人による操作によるコンピューター操作により有料で各客に最良の暴露時間の情報を提供するようにすることも出来る。ホテルから独立して運営される専用“サロン”に、今日的な紫外線日やけサロンと同様に、上記サービスを行うようにすることも出来る。空港および航空路線はスペシャルクラスの旅客に対し新しい時間帯に適応するように増幅又は減衰した光を浴びさせるサービスを行う設備を具備するようにすることも出来る。この設備は空港の特別ラウンジ又は飛行機自体に据え付けるようにしてもよい。

多忙な旅客は日付変更領域に順応し易くするために、明／暗保護めがね及び暴露時間計算器等の個人用携帯機器の購入を希望するようになる。軍用及び宇宙船設備、車両においても、能力の減退を来すことなく操作スケジュール又は日付変更領域の横断旅行におけるシフトを助けるために、民間空港および飛行機用として記述したと同様の設備を具備するようにすることが出来る。

飛行機、潜水艦、機関室、隔離研究環境、集中治療領域、その他、外部環境から絶縁されている際生活及び仕事をしなければならない環境において、その占拠者の健康及び睡眠健康法を改善するため、本明細書に記述したことに従って設計された輝光及び柔らかな光によるスケ*

*ジュールを利用することが出来る。

上述したように、本発明は種々の重要なことに使用することが出来るが、例えば、種々の仕事スケジュールに勤労者を適応させるようにシフトすること、時差ぼけの軽減、種々の医学的不調を有する被検者の処置等を助けることに使用することが出来る。特に、工場、病院及び時計を巡って操作される公益事業所等は十分な光量を有する頭上固定具を具備し、この新しい方法を探り入れて勤労者を永続的な仕事スケジュールの変化に容易に適応せしめることが出来る。冬期、室内ライトは当該施設の加熱に使用することが出来る。

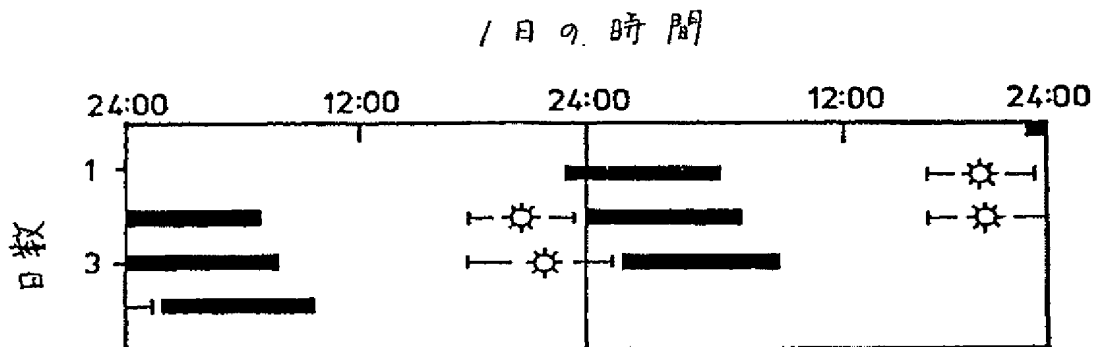
更に、本発明の方法は旅行用工業製品に使用することが出来る。適当なハードウェアの発展により、国際航空業者は旅客の行き先の時間に適応するように何度も増幅又は減衰光を該旅客に浴びさせるサービスを行う特別クラスを設けることが出来る。空港及びその他国際ビジネス旅行者をもてなすホテルは旅行の前又は後に客が光を浴びることが出来るように日光シミュレーション装置を具備するようにしてもよい。最後に、適当に小型化を図ることにより、網膜が所望の効果を得られるように所望強度の光を該網膜に浴びるようにした、“サングラス”を客が購入出来るようにすることも出来る。

医学的不調を有する被検者は一日のうち所定時刻に光に暴露せしめるようにした家庭用器具を使用するようにしてもよい。これは、光線療法を実施する前及び／又は後に治療処置と組み合わせて実用化することが出来る。又、利益のありそうな被検者として、進み又は遅れ位相、又は過敏症睡眠症候群及び精神的不安定を病う被検者等である。

8. 結論

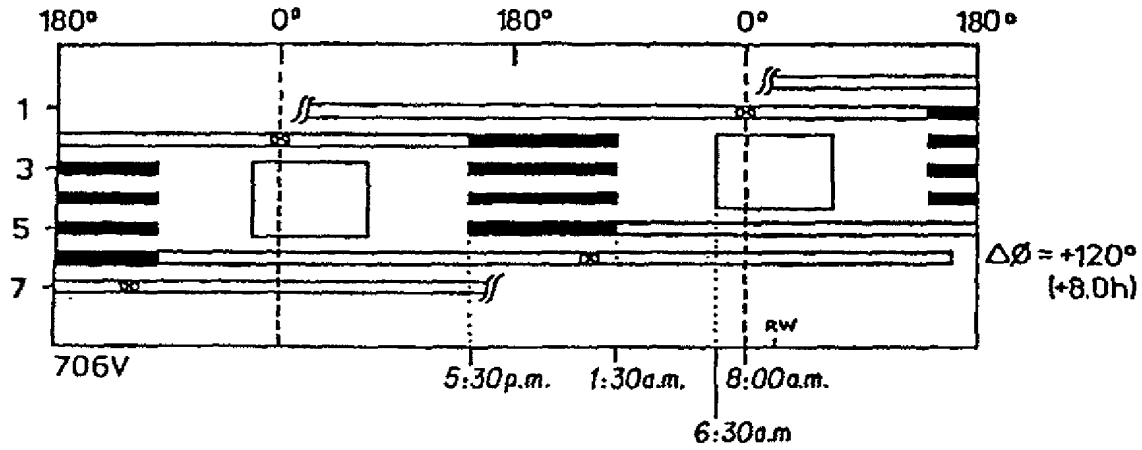
本発明の特定の種々の実施例を、上述したように開示したが、これらの実施例は一例として呈示したものであって、限定するものではない。従って、本発明の全範囲及び趣旨は上述した何れの実施例に限定されるものではなく、請求の範囲の記載に基づいてのみ特定されるものと理解しなければならない。

【第20図】



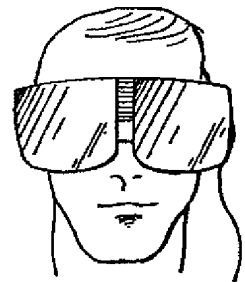
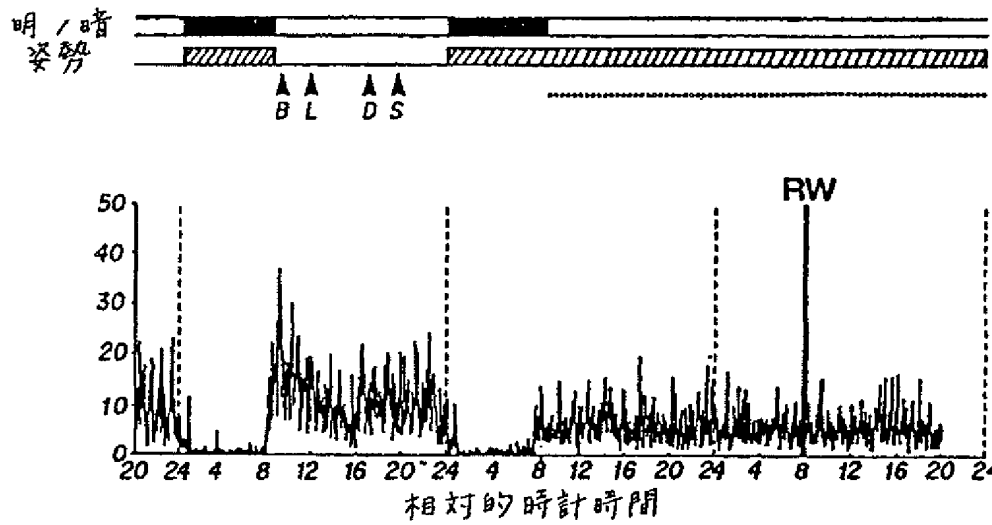
【第1図】

初期日周期温度位相



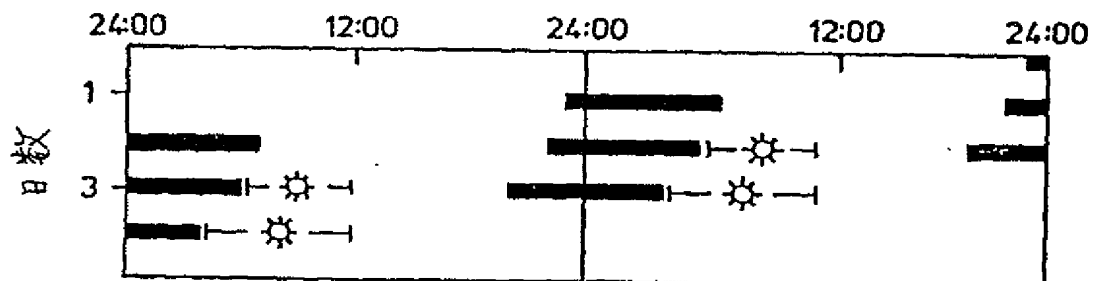
【第2図】

【第40b図】

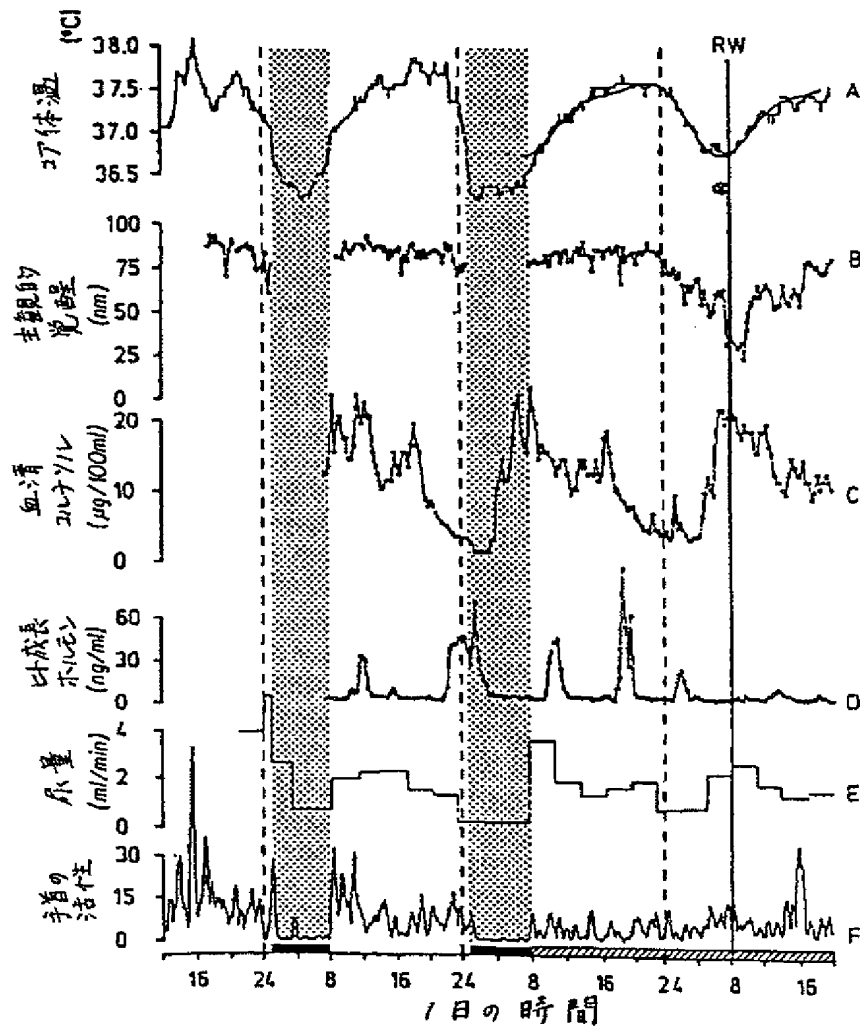


【第25図】

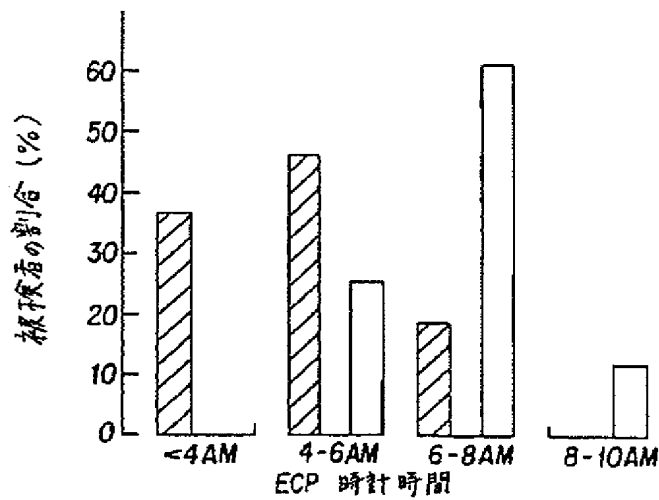
1日の時間



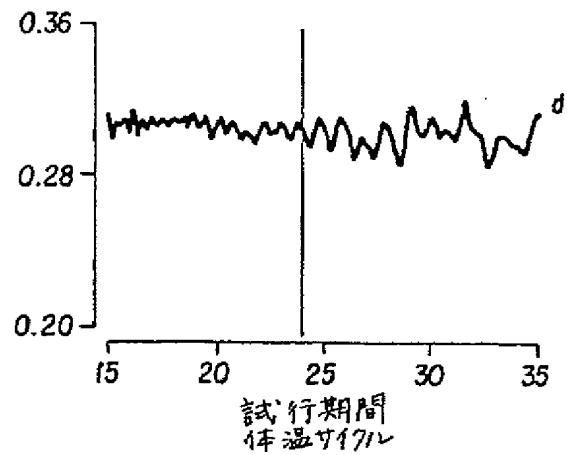
【第3図】



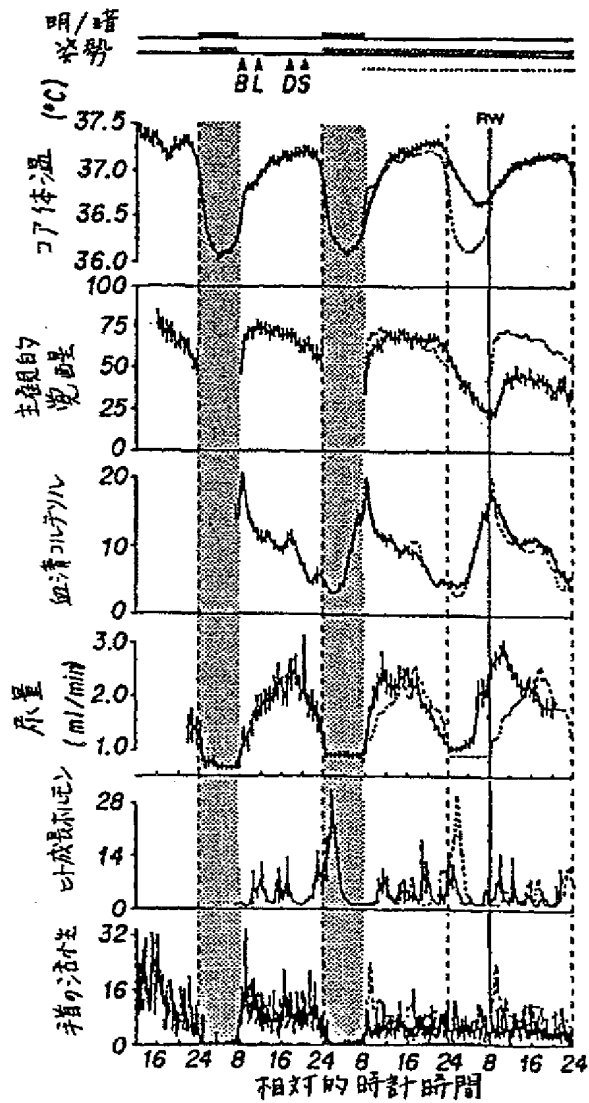
【第6b図】



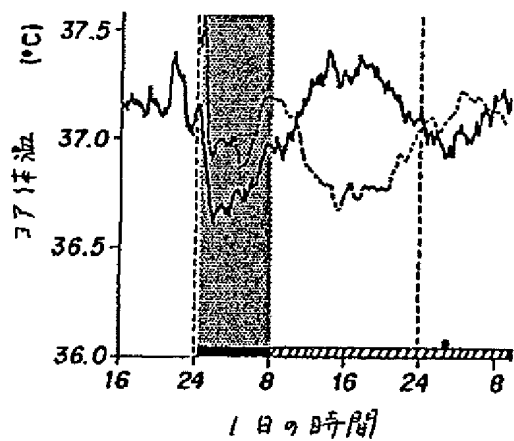
【第17図】



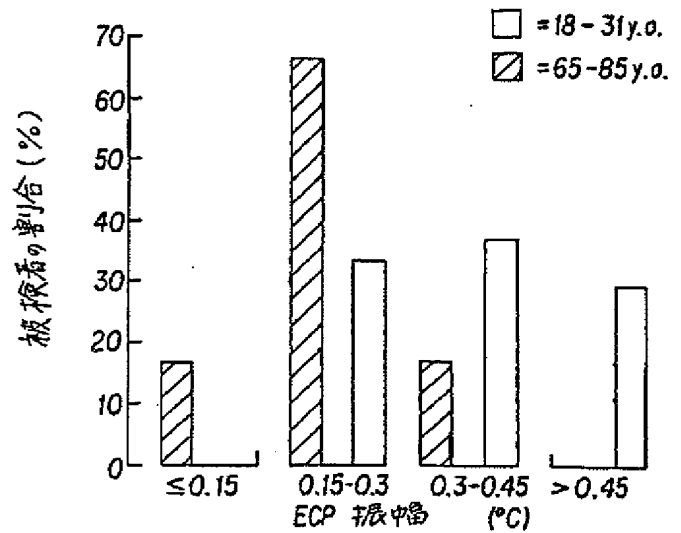
【第4図】



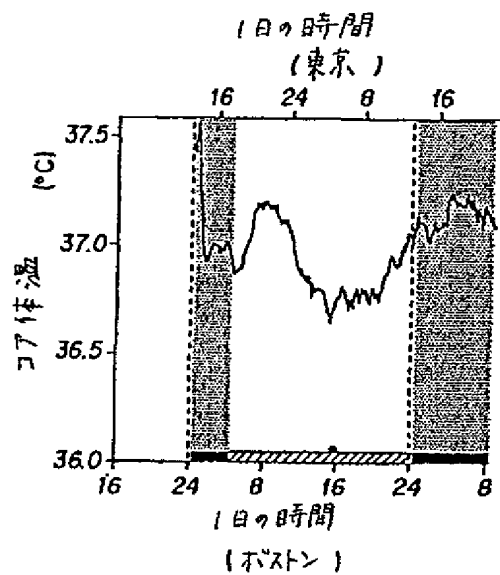
【第28B図】



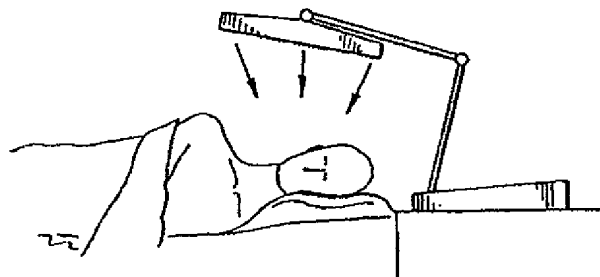
【第6a図】



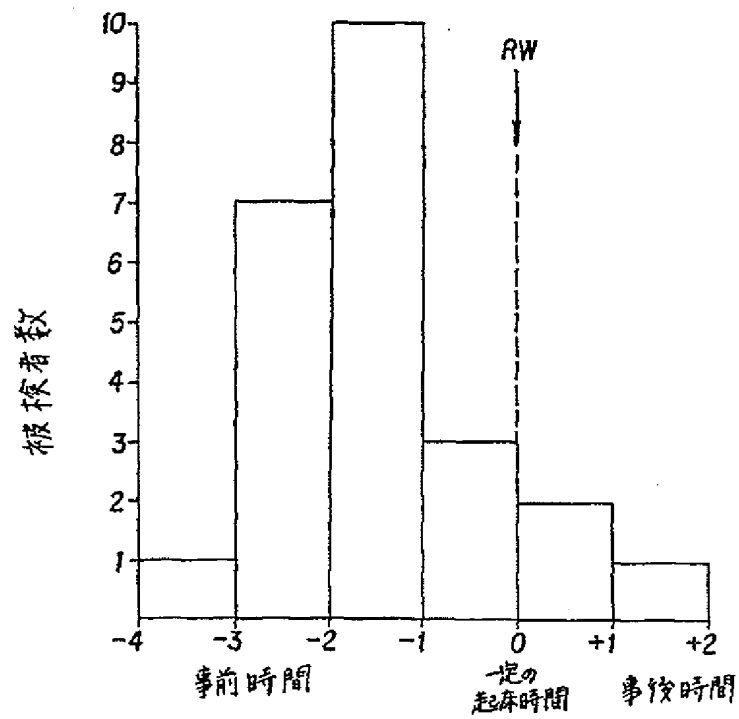
【第28A図】



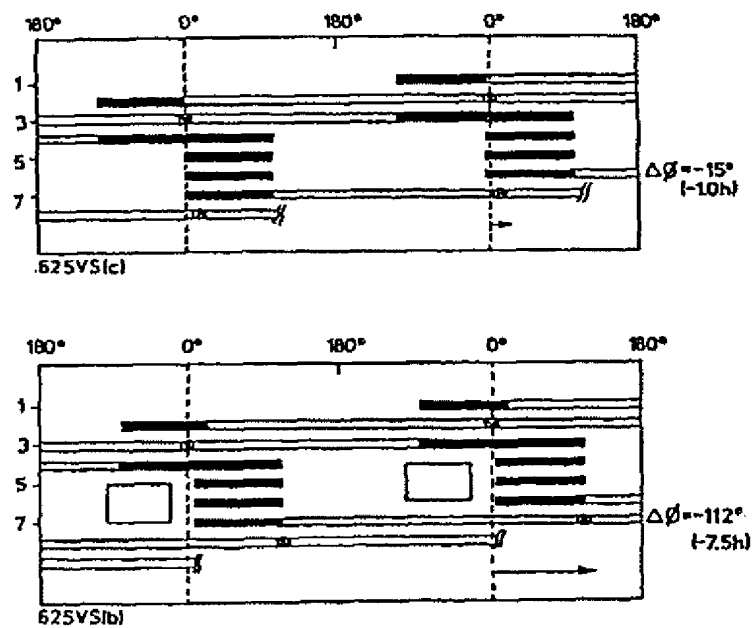
【第39b図】



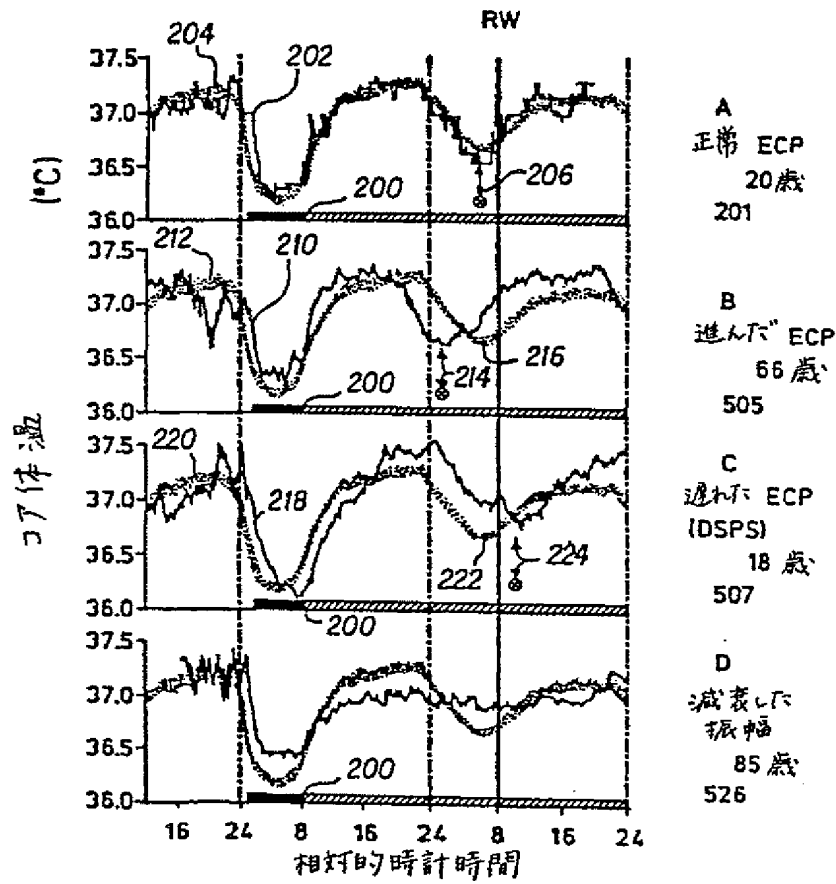
【第5図】



【第9図】

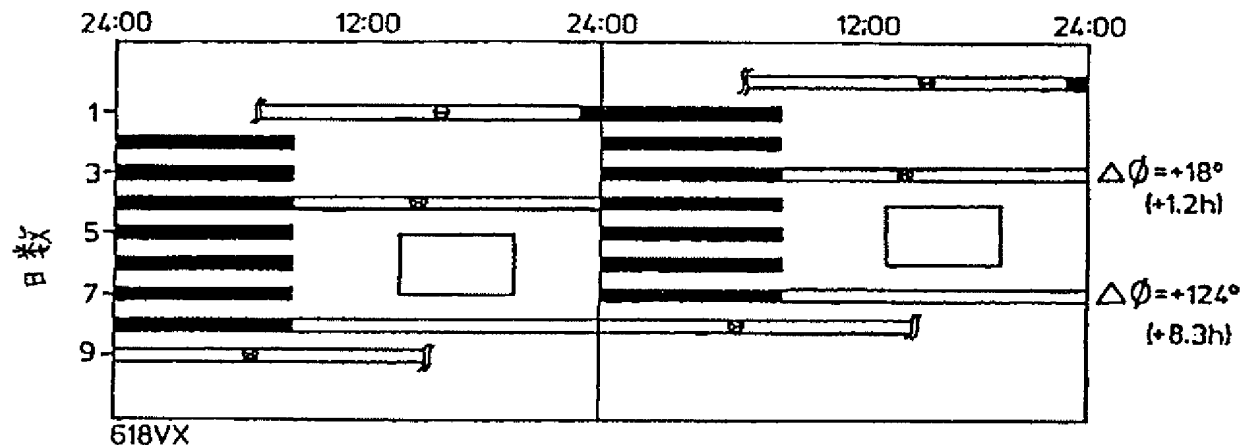


【第7図】



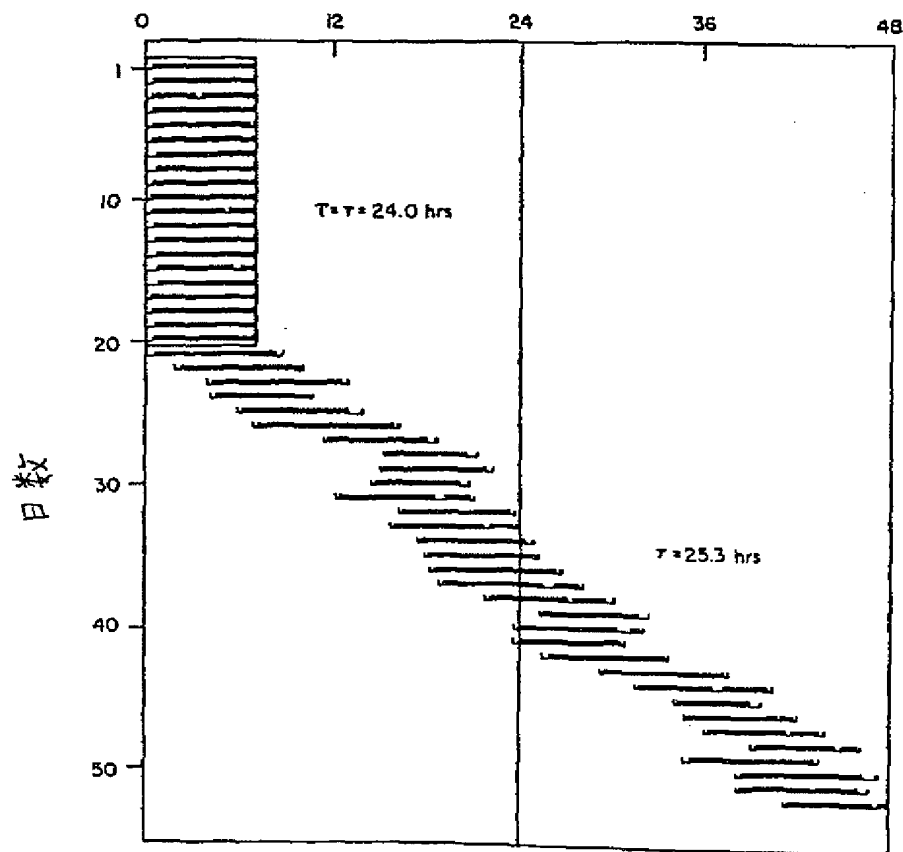
【第10図】

1日の時間



【第8図】

睡眠のタイミング (時間)

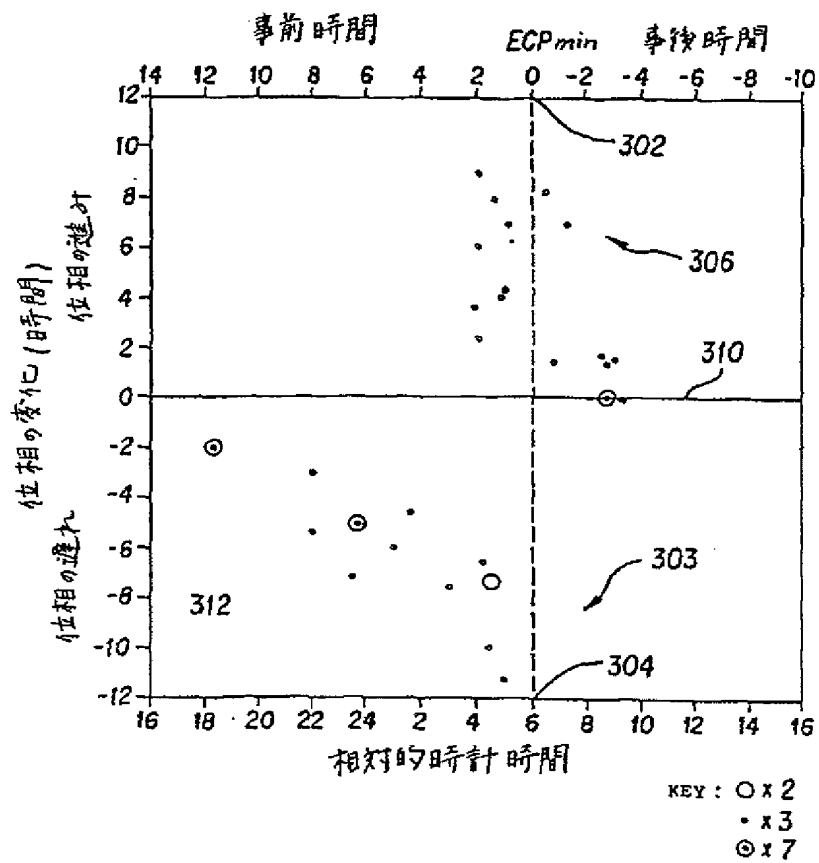


【第19図】

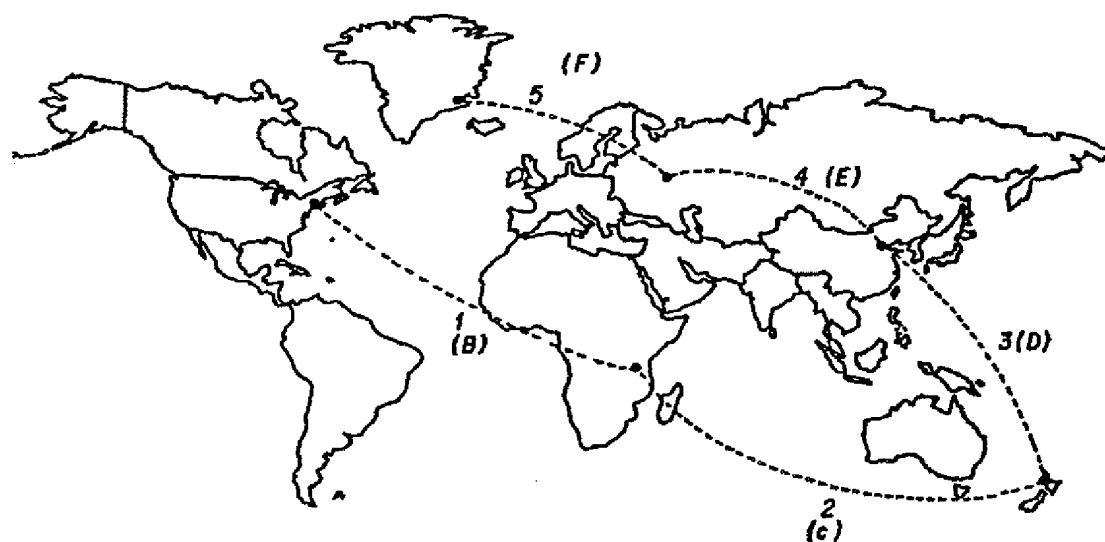


【第11図】

明光パルス開始の初期日周期位相

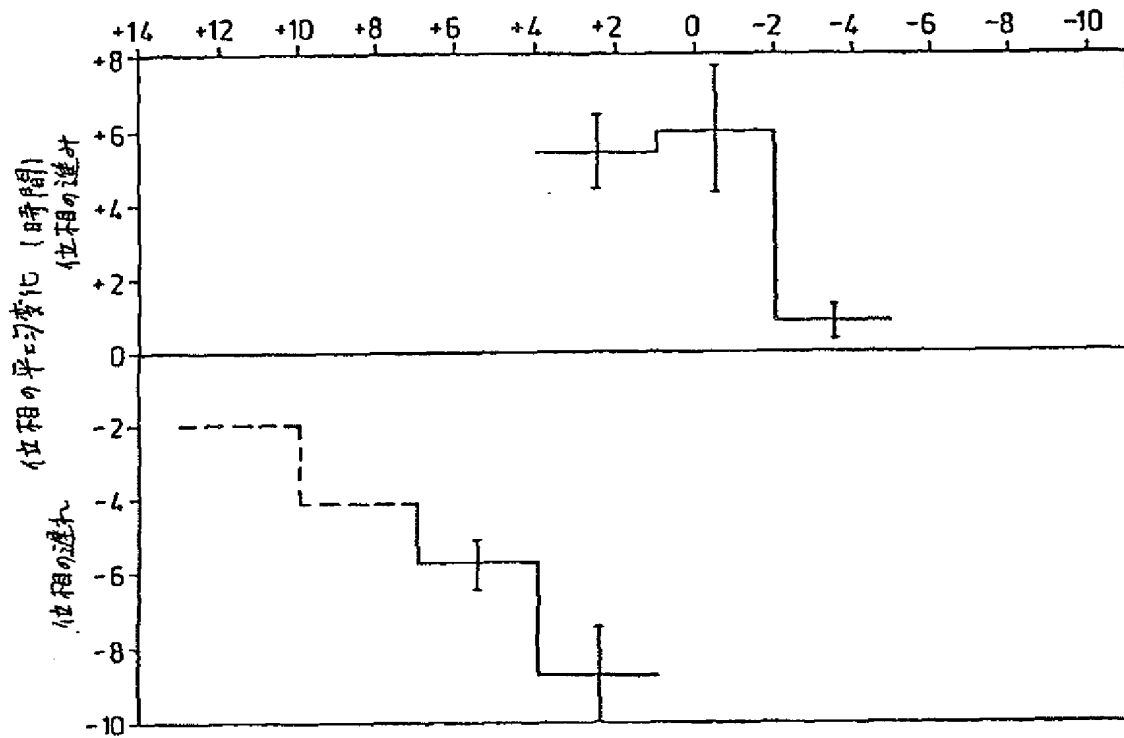


【第24図】



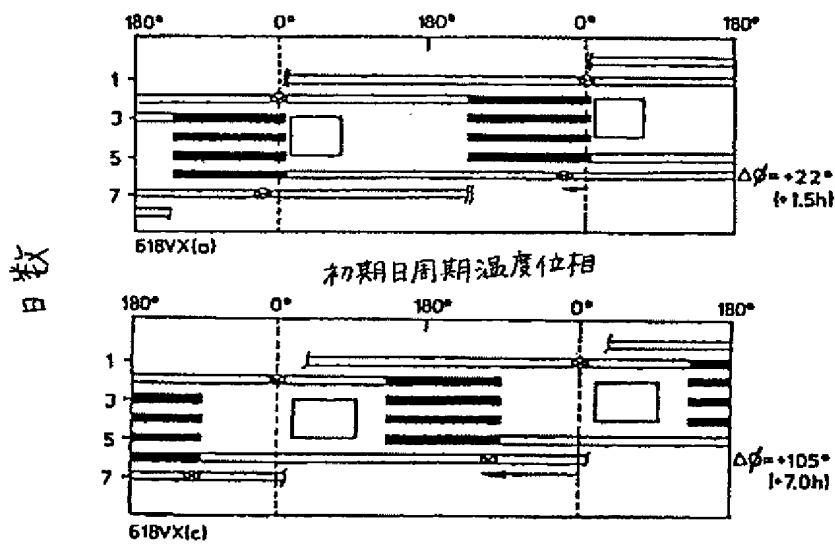
【第12図】

明光パルス開始の初期日周期位相



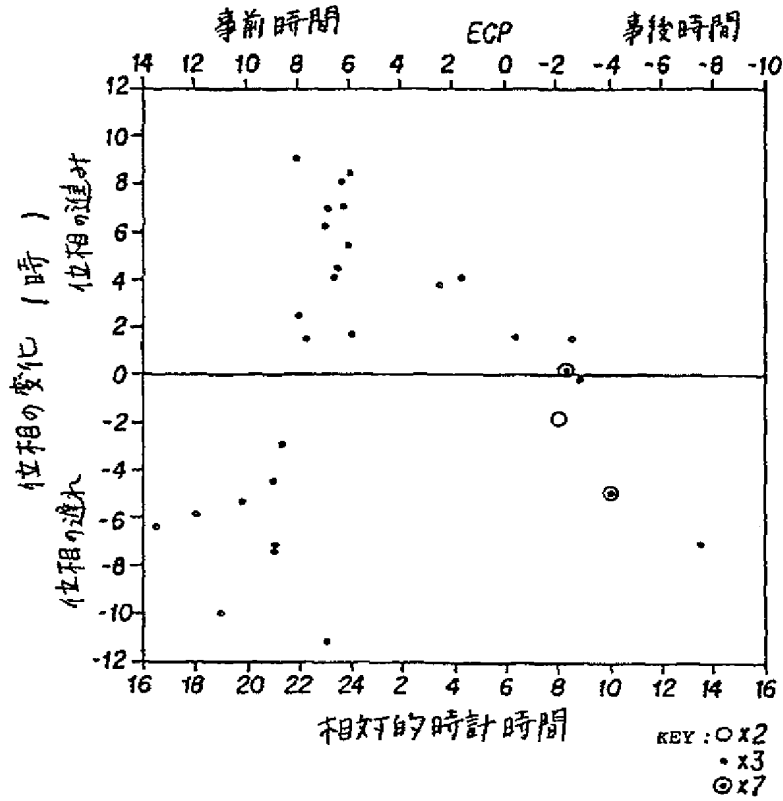
【第13図】

初期日周期温度位相

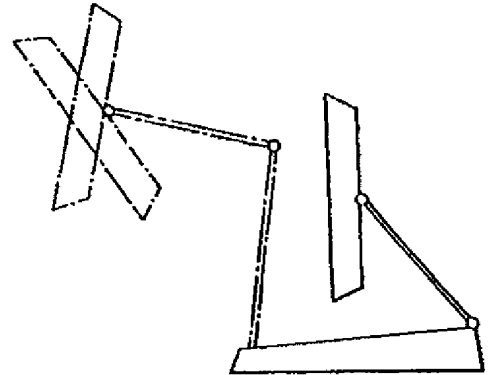


【第14図】

暗闇終了の初期日周期位相

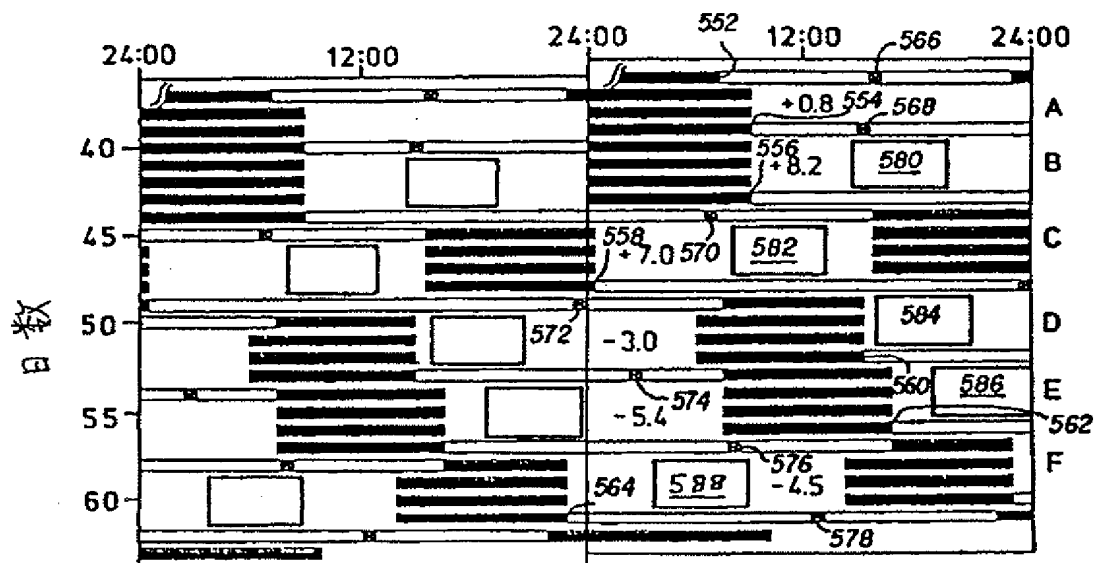


【第39c図】



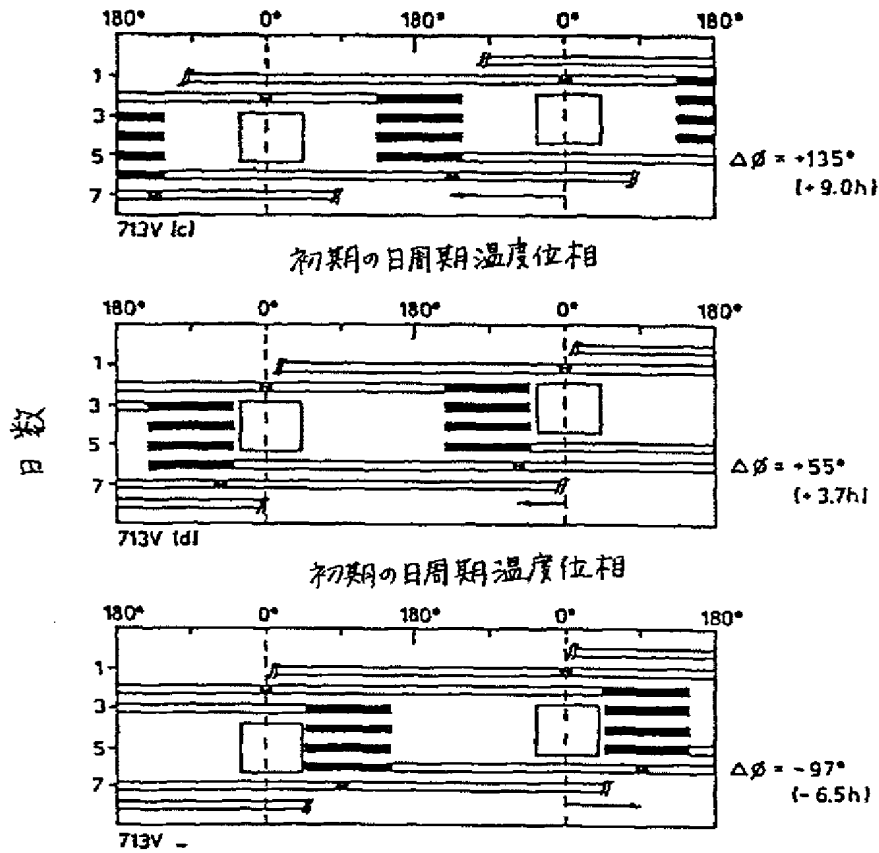
【第23図】

1日の時間



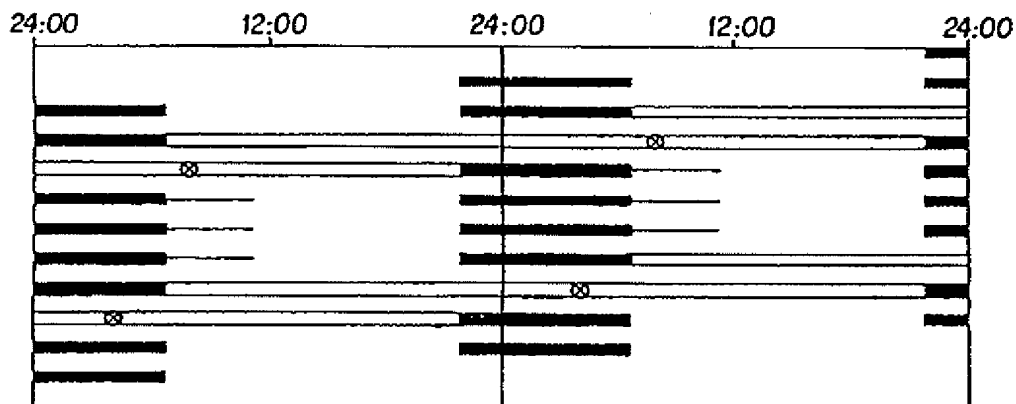
【第15図】

初期の日周期温度位相

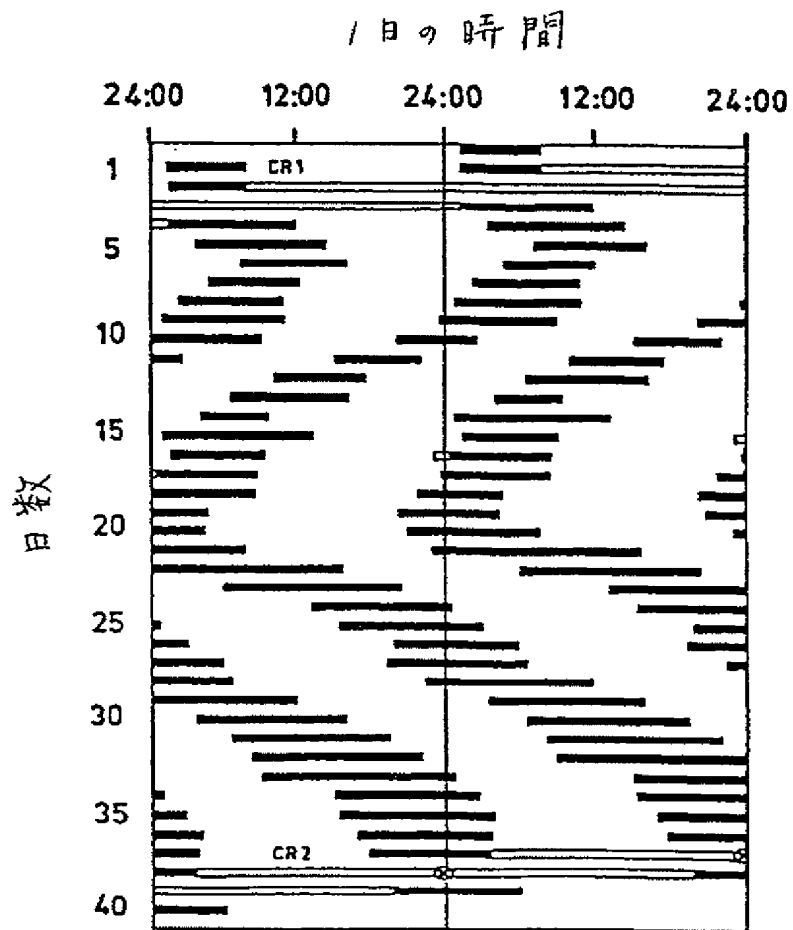


【第27図】

1日の時間



【第16図】

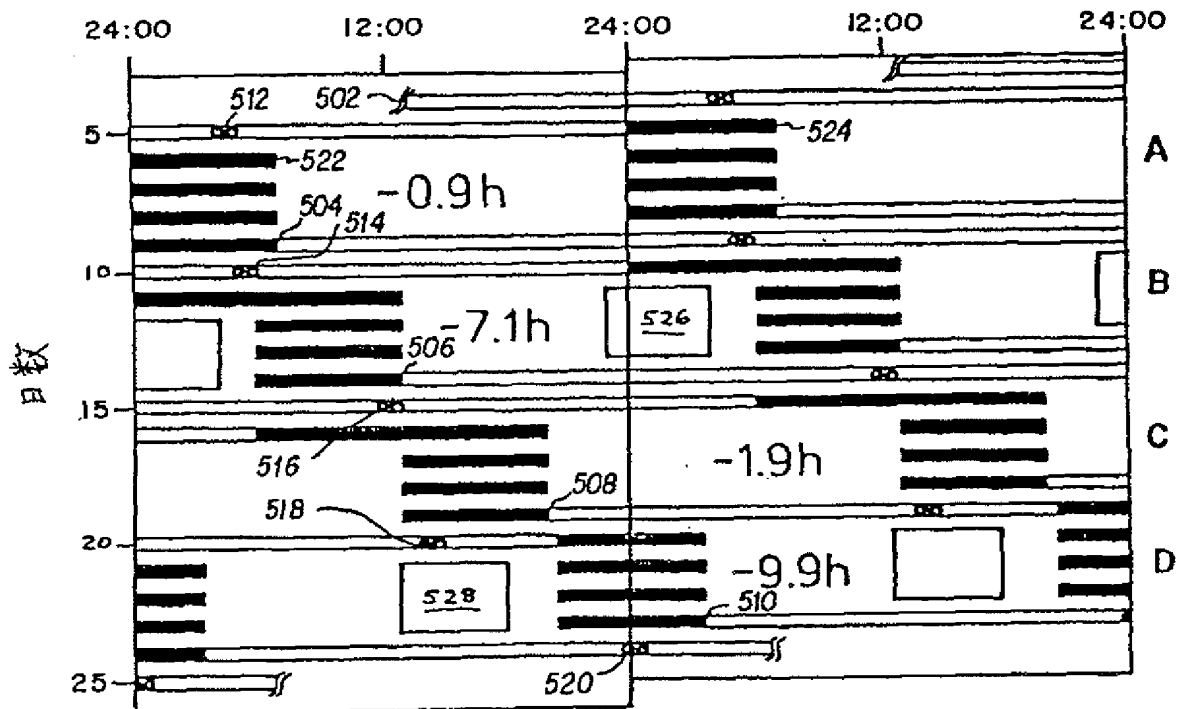


【第29図】

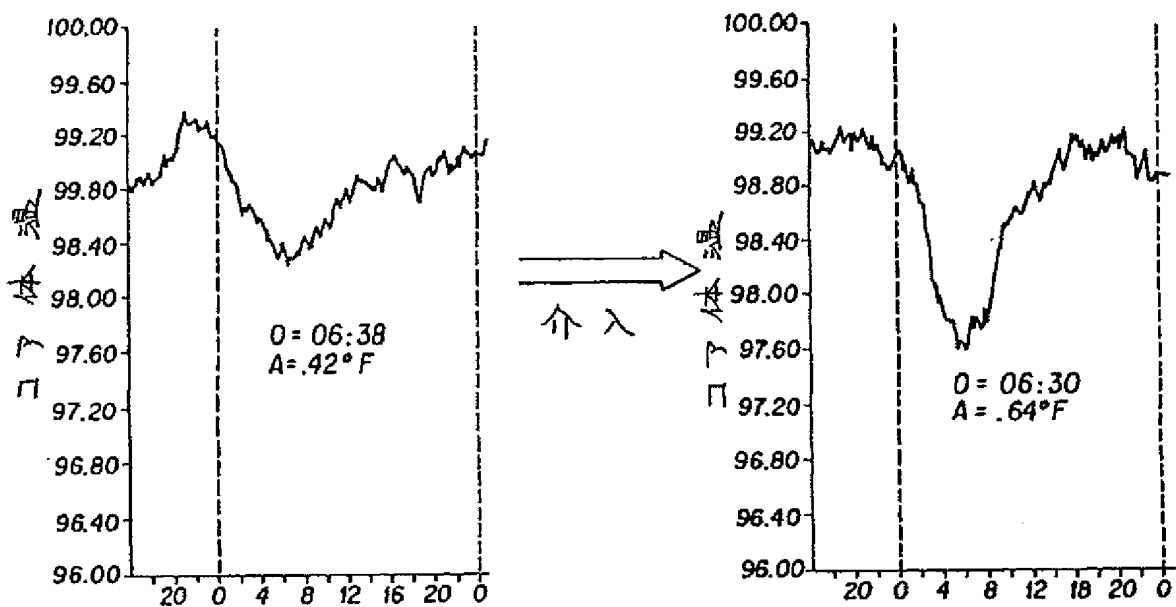


【第18図】

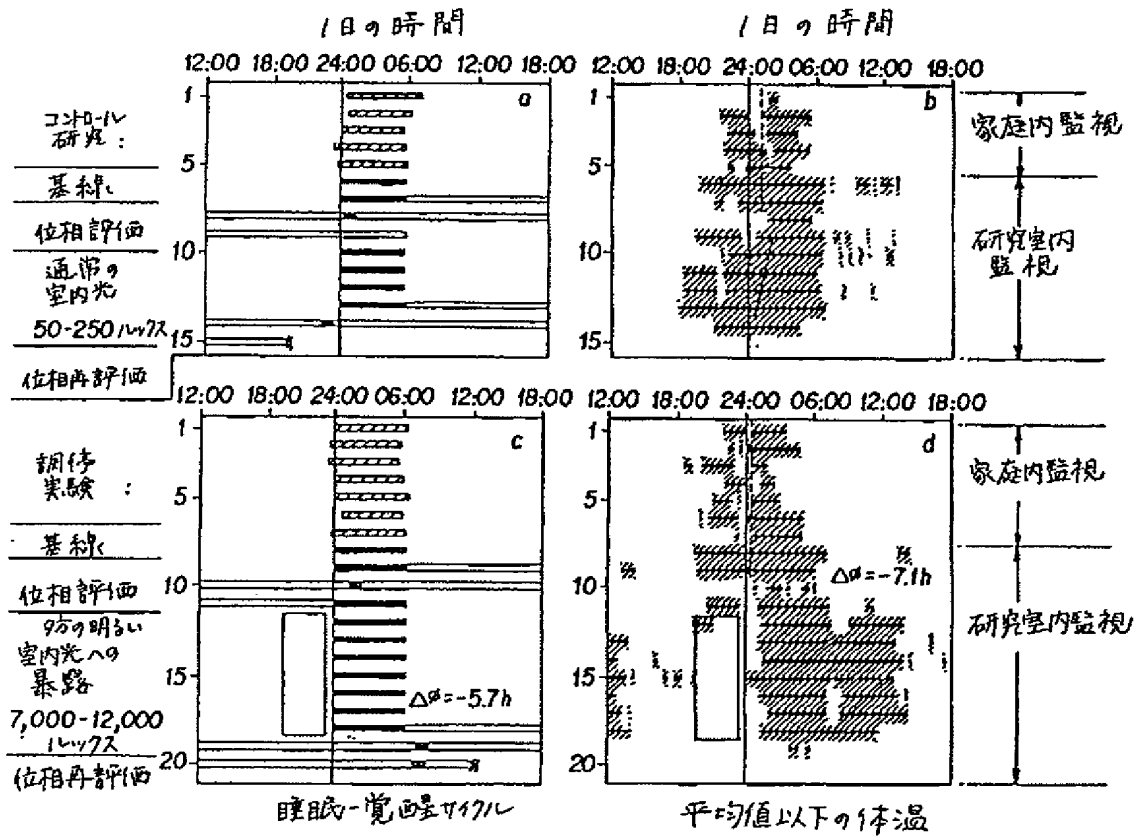
1日の時間



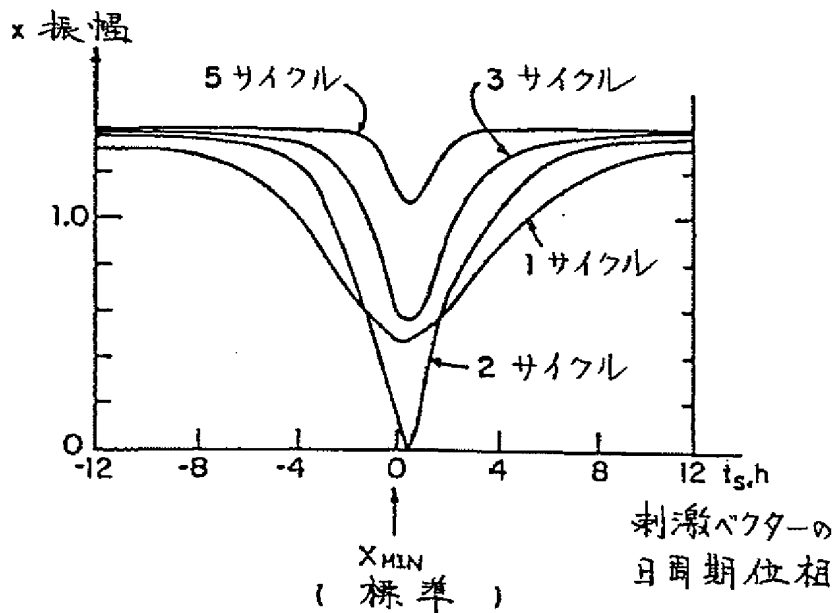
【第32図】



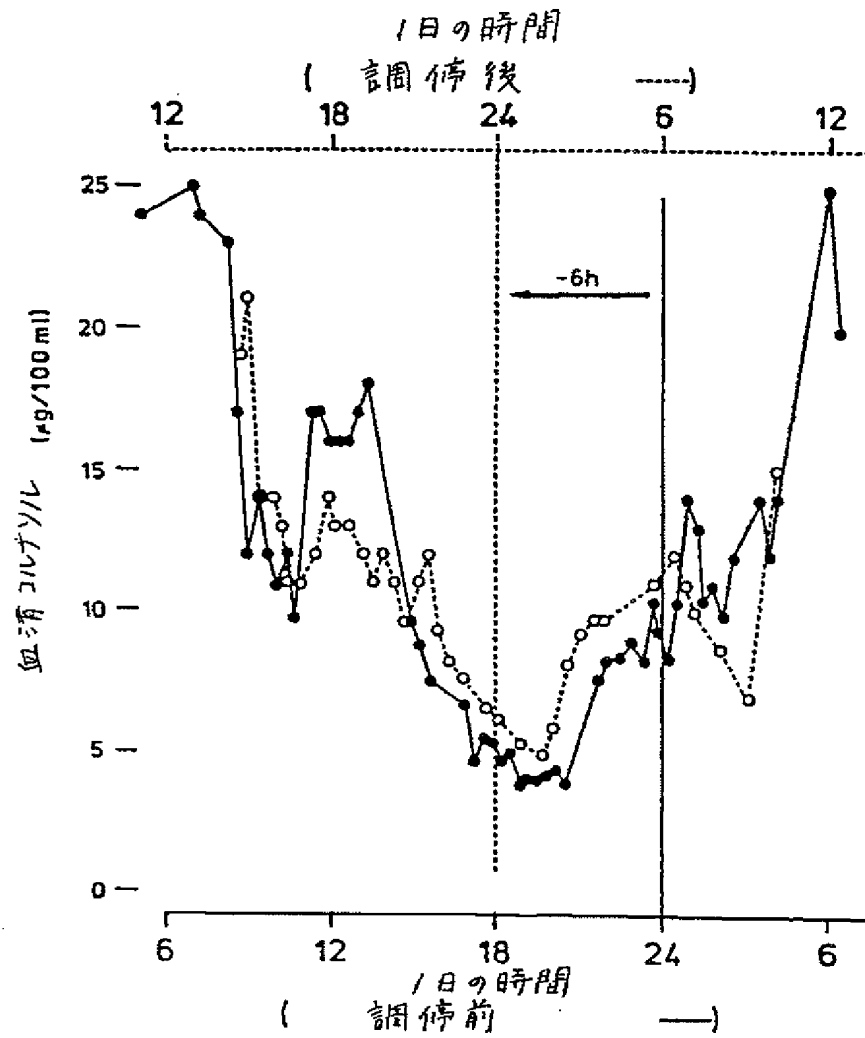
【第21図】



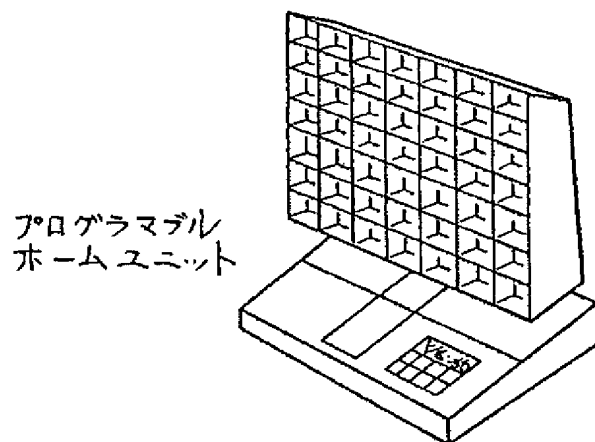
【第35図】



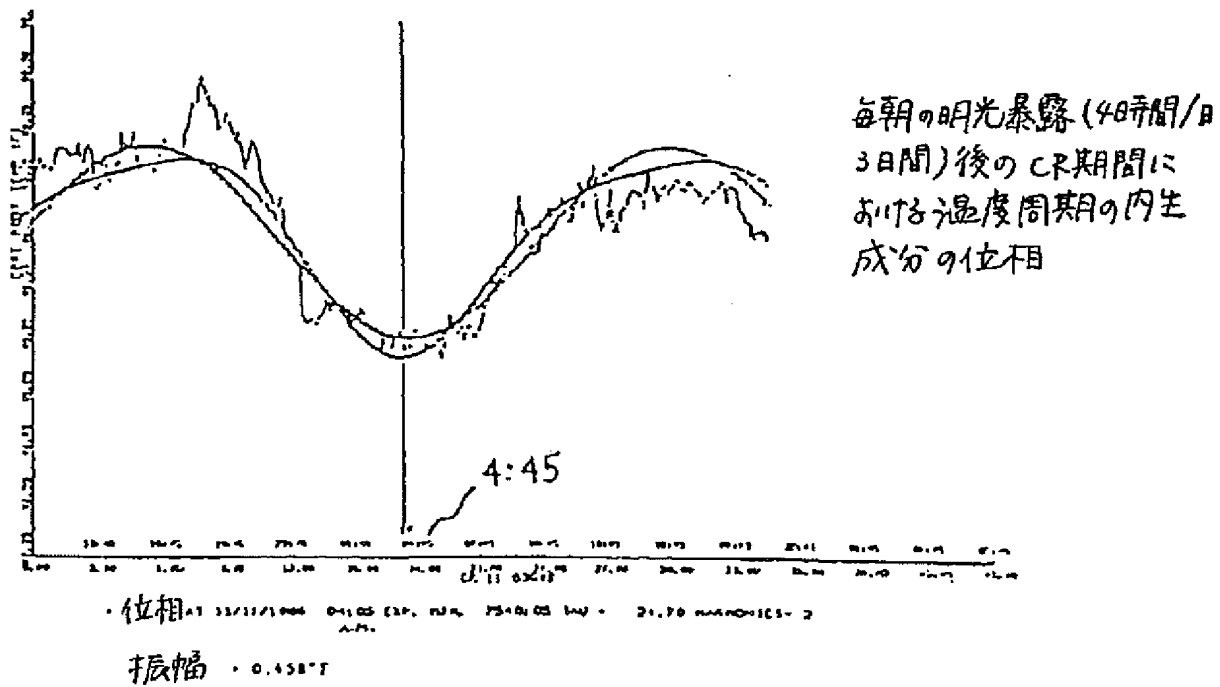
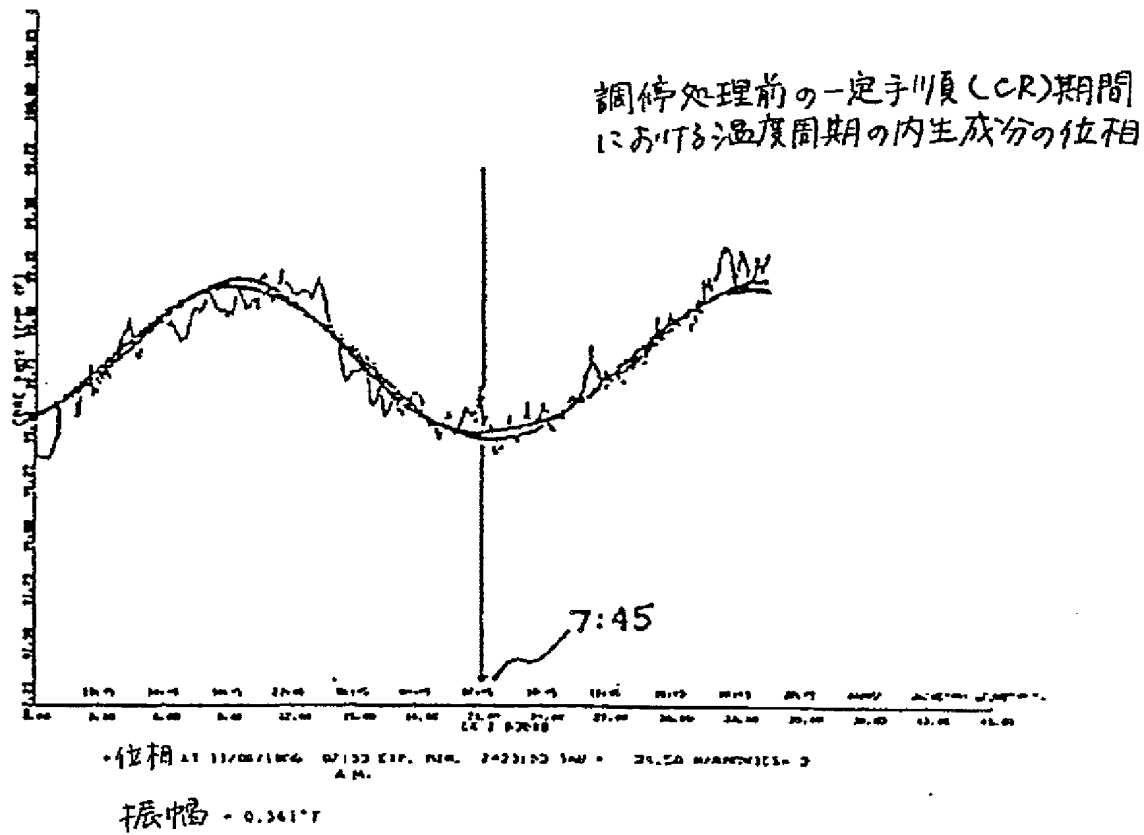
【第22図】



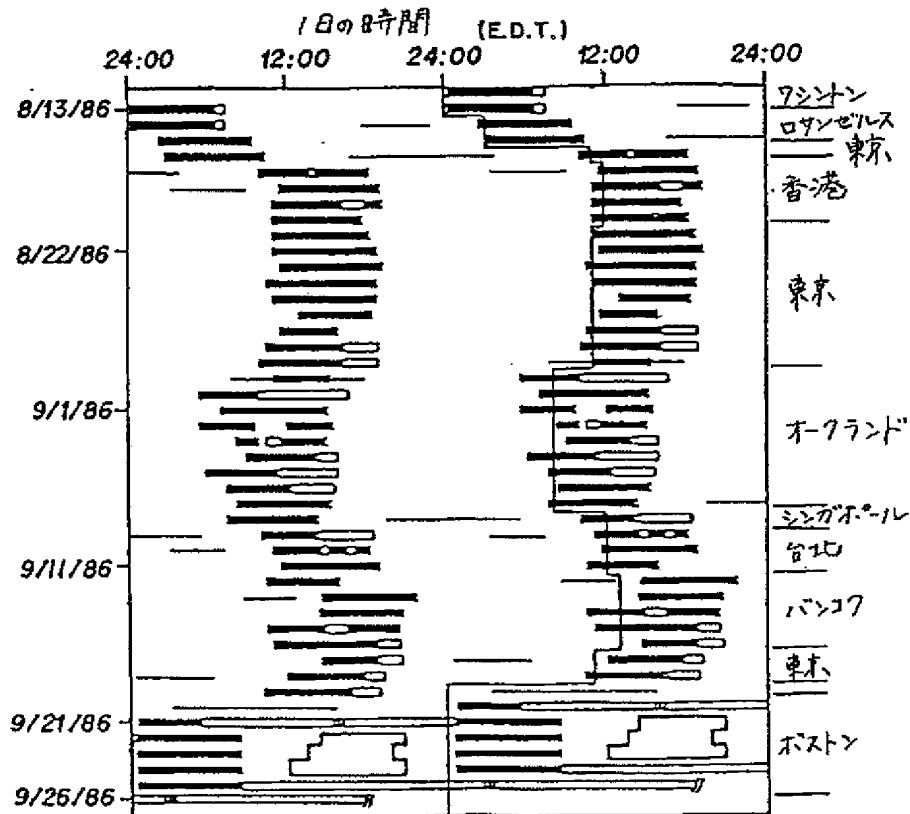
【第39a図】



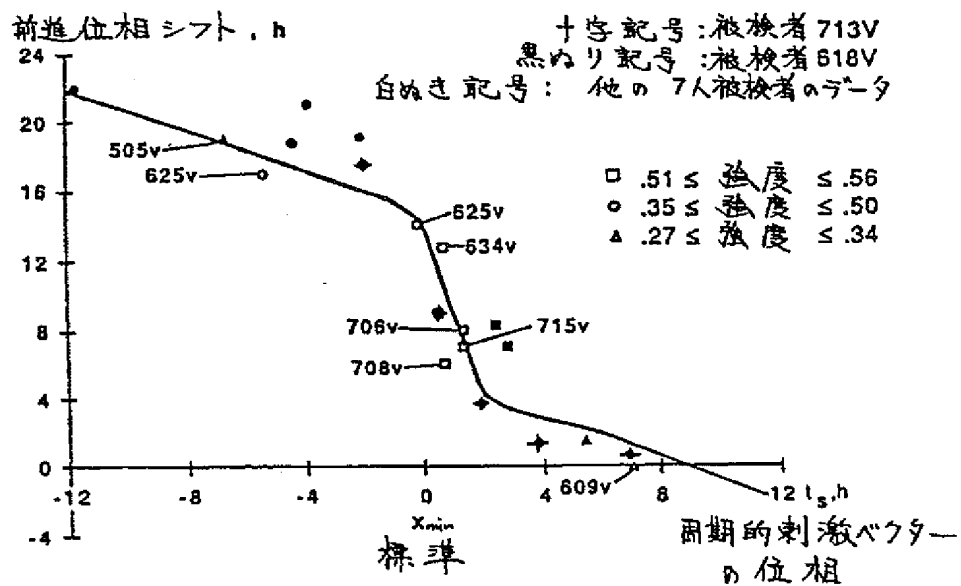
【第26図】



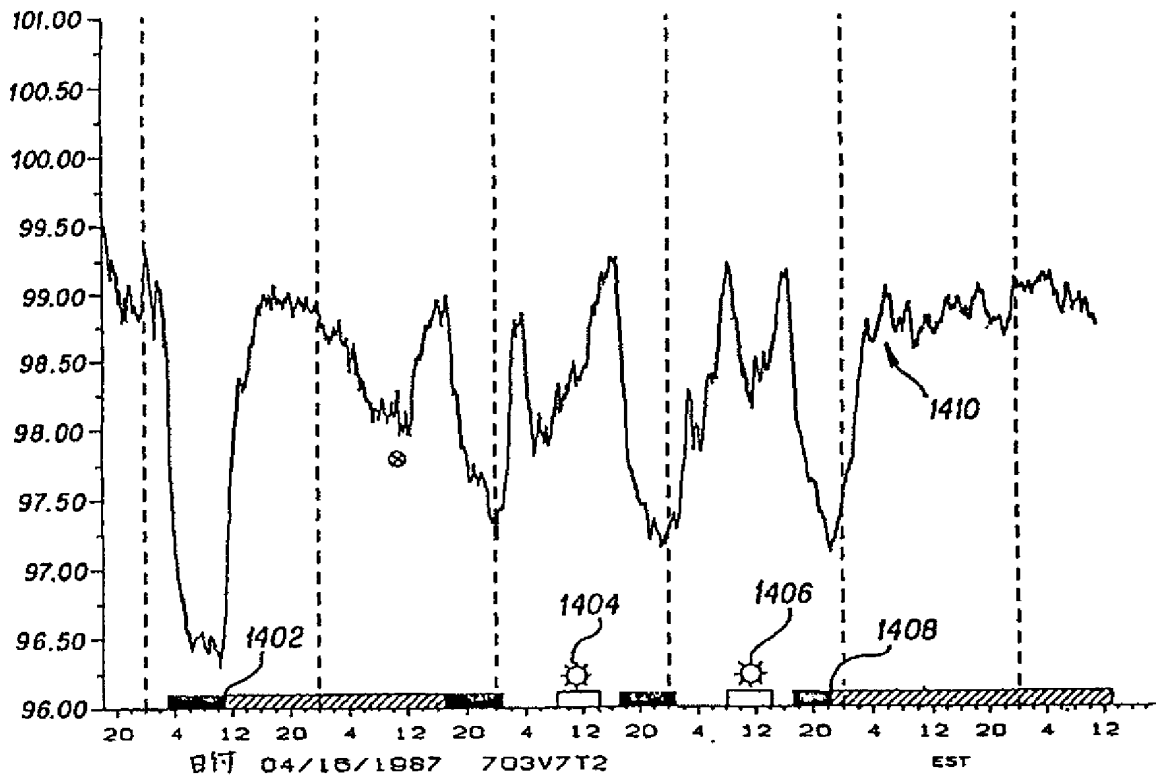
【第30図】



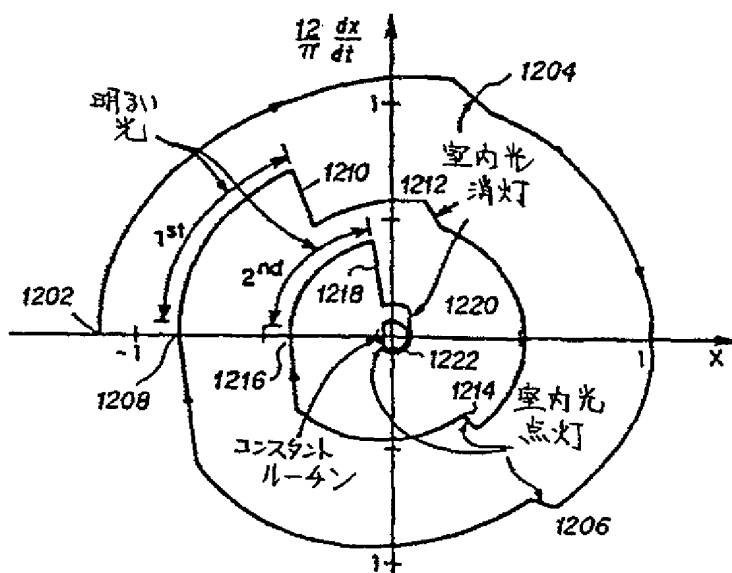
【第36図】



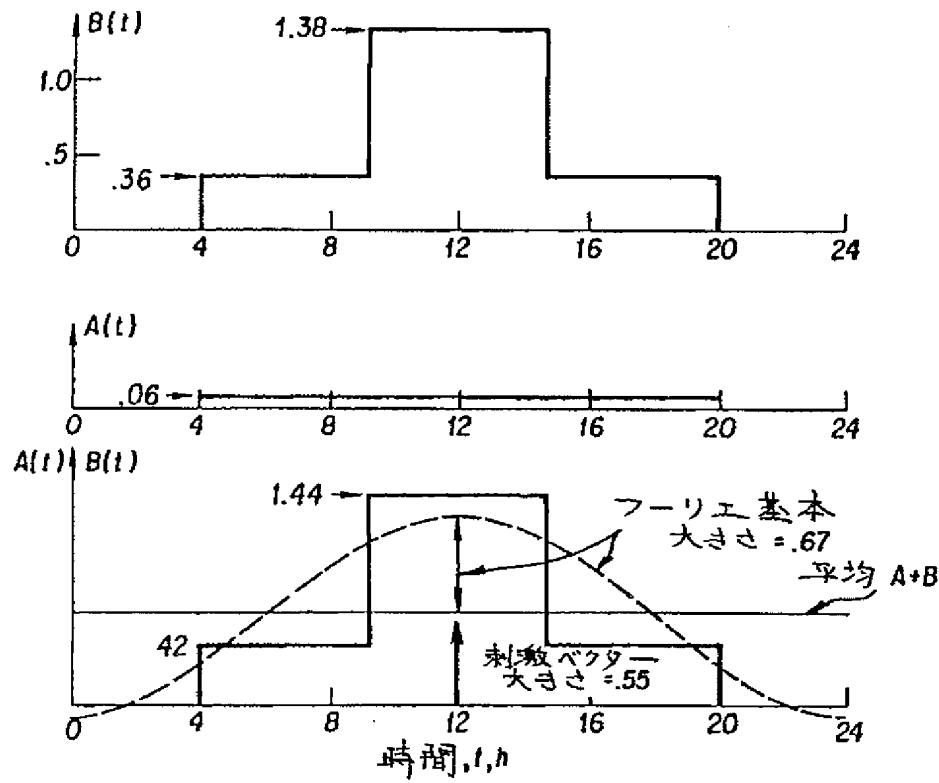
【第31図】



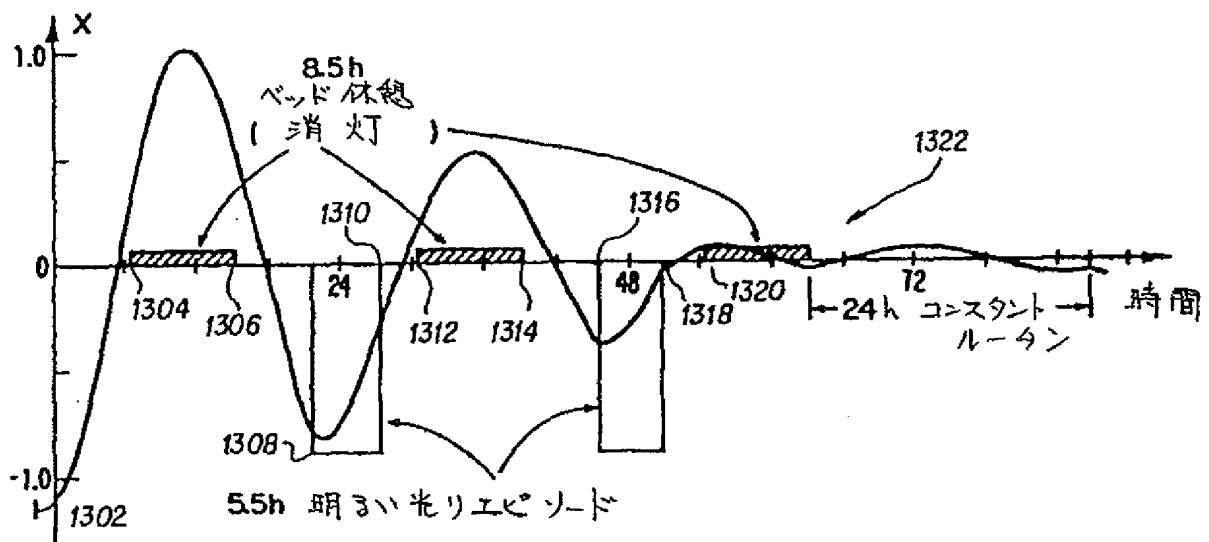
【第37図】



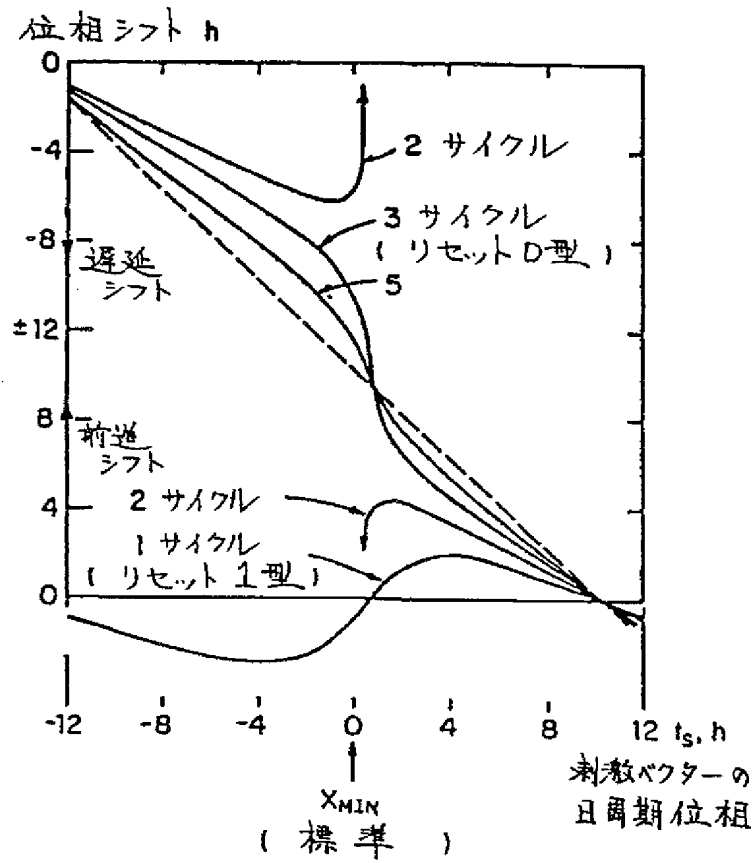
【第33図】



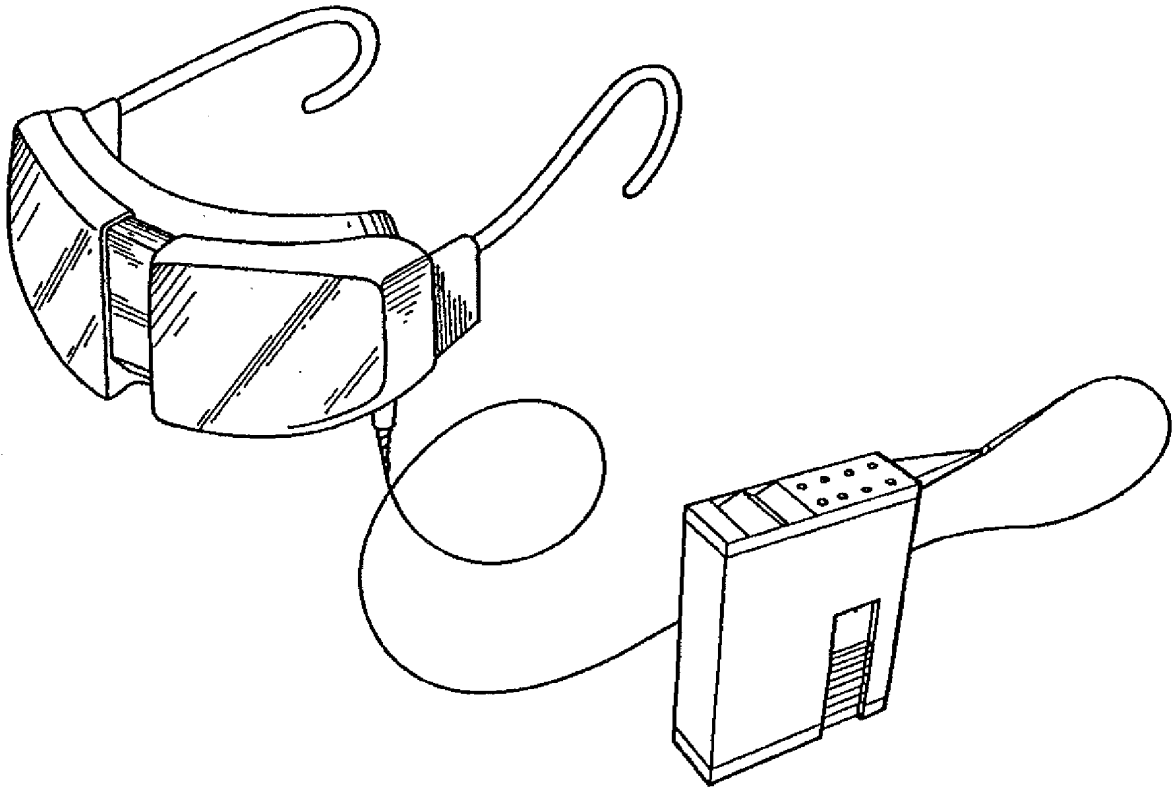
【第38図】



【第34図】



【第40a図】



フロントページの続き

(72)発明者 アラン、ジェームズ・エス
 アメリカ合衆国ペンシルバニア15206、
 ビッツバーグ、バンカー・ヒル・ストリ
 ート5700番